



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N° 409

# La transition vers le dolutégravir chez l'enfant vivant avec le VIH : efficacité et sécurité

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01 /11 /2024

PAR

Mr. **Oussama BADREDINE**

Né Le 17 Janvier 1999 à El Attaouia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS

VIH - traitement - Dolutégarvir - efficacité - sécurité

## JURY

Mr. **M. BOUSKRAOUI**

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. **N. RADA**

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. **N. TASSI**

Professeur de Maladies Infectieuses

Mme. **H. NASSIH**

Professeur agrégée de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي  
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل  
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني  
تبت إليك وإني من المسلمين"



## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*

*La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*



---

*LISTE DES  
PROFESSEURS*

---

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

**Doyens Honoraires** : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI  
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

**ADMINISTRATION**

**Doyen** : Pr. Said ZOUHAIR  
**Vice doyen de la Recherche et la Coopération** : Pr. Mohamed AMINE  
**Vice doyen des Affaires Pédagogiques** : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
**Vice doyen Chargé de la Pharmacie** : Pr. Oualid ZIRAOUI  
**Secrétaire Générale** : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
03	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie

12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
32	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
33	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
34	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
35	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
36	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
37	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation

38	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
39	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
40	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
41	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
42	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
43	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
44	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
45	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
46	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
47	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
48	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
49	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
50	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
51	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
52	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
53	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
54	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
55	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
56	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
57	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
58	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
59	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
60	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
61	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
62	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
63	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie

64	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
65	ABOUSSAIR Nistrine	P.E.S	Génétique
66	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
67	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
68	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
72	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
73	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
74	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
75	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
76	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
77	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
78	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
79	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
80	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
81	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
82	QAMOOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
83	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
84	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
85	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
86	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
87	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
88	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
89	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie



90	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
91	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
92	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
93	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
94	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
95	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
96	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
97	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
98	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
100	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
101	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
102	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
103	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
104	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
105	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
106	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
111	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
112	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
113	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
114	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
115	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie

116	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
117	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
118	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
119	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
120	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
121	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
122	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
123	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
124	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
125	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
126	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
127	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
128	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
129	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
130	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
131	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
132	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
133	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
134	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
135	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
136	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
137	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
138	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
139	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
140	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
141	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

142	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
143	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
144	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
145	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
146	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
147	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
148	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
149	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
150	ARSALANE Adil	P.E.S	Chirurgie thoracique
151	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
152	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
153	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
154	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
155	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
156	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
157	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
158	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
159	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
160	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
161	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
162	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
163	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
164	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
165	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
166	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique

167	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
168	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
169	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
170	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
171	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
172	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
173	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
174	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
175	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
176	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
177	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
178	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
179	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
180	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
181	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
182	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
183	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
184	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
185	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
186	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
187	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
188	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
189	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
190	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
191	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
192	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie

193	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
194	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
195	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
196	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
197	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
198	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
199	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
200	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
201	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
202	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
203	EL-QADIRY Raby	Pr Ag	Pédiatrie
204	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
205	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
206	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
207	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
208	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
209	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
210	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
211	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
212	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
213	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
215	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
216	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
218	WARDA Karima	MC	Microbiologie

219	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
220	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
221	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
222	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
224	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
225	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
226	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
227	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
228	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
229	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
230	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
231	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
232	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
233	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
234	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
235	SBAI Asma	MC	Informatique
236	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
237	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
238	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
239	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
240	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
241	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
242	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
243	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
244	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique

245	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
246	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
247	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
248	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
249	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
250	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
251	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
252	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
253	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
254	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
255	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
256	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
257	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
258	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
259	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
260	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
261	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
262	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
263	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
264	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
265	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
266	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
267	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
268	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
269	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
270	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique

271	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
272	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
273	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
274	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
275	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
276	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
277	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
278	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
279	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
280	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
282	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
283	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
284	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
285	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
286	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
287	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
288	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
289	BENDAOUZ Layla	Pr Ass	Dermatologie
290	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
291	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
292	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
293	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
294	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
295	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
296	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique



297	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
298	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
299	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
300	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
301	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
302	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
303	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
304	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
305	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
306	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
307	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
308	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
309	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
310	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
311	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
312	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
313	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
314	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
315	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
317	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
318	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
319	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
320	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
321	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
322	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie

323	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
324	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
325	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
326	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
327	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
328	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
329	JENDOUCI Omar	Pr Ass	Urologie
330	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
331	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
332	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
334	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
335	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
336	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
337	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
338	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
339	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
340	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
341	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
342	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique
343	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	Pr Ass	Chirurgie générale
344	MOURAFIQ Omar	Pr Ass	Traumato-orthopédie
345	HENDY Iliass	Pr Ass	Cardiologie
346	HATTAB Mohamed Salah Koussay	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

**LISTE ARRETEE LE 04/10/2024**

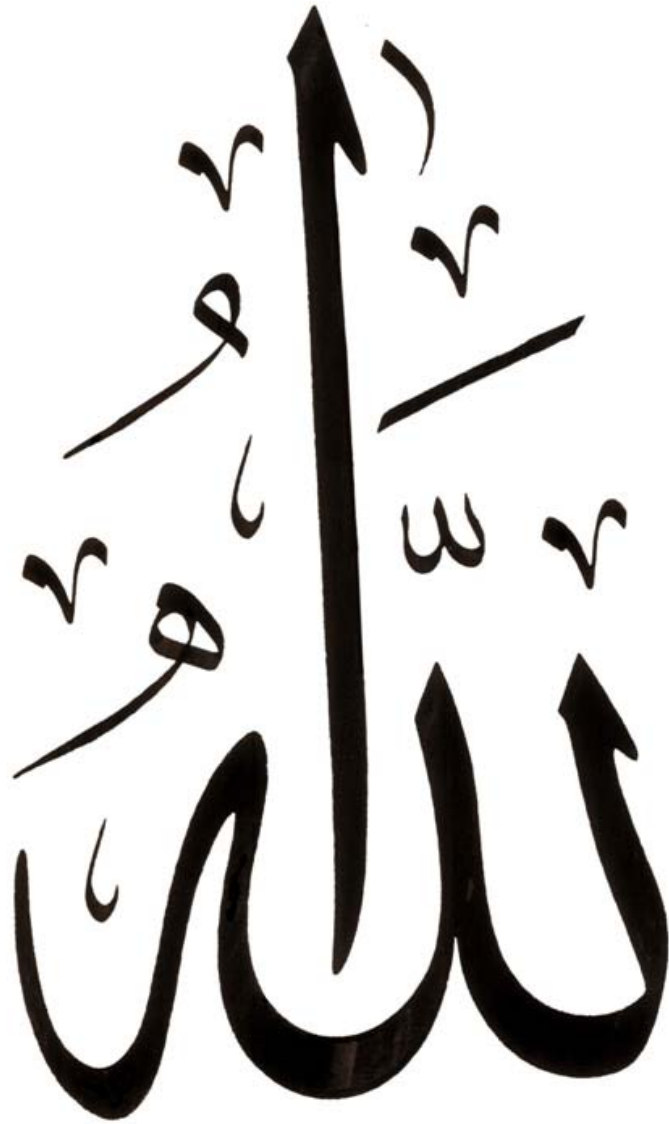
---

---

*DEDICACES*

---

---



*Ce travail est dédié à Dieu, pour Sa guidance et Ses bénédictions tout au long de mon chemin.*

*À mes parents*

*Pour leur amour inconditionnel, leur soutien et leurs sacrifices.*

*À mon frère et mes sœurs*

*Pour leur présence et leur encouragement.*

*À la mémoire de mon grand-père*

*Dont les valeurs continuent de m'inspirer.*

*À toute ma famille*

*Pour leur affection et leur confiance inébranlable.*

*À mes amis*

*Pour leur amitié sincère et leur soutien précieux.*

---

# *REMERCIEMENTS*

---

*À notre Maître et Président de thèse :  
Pr. BOUSKRAOUI Mohamed  
Professeur d'enseignement supérieur en pédiatrie à la FMPPM,  
Chef du service de pédiatrie A au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*C'est avec une profonde reconnaissance que je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour l'honneur et le privilège que vous m'accordez en présidant ce jury de thèse. Votre rigueur, votre professionnalisme, et vos qualités humaines inspirent le respect et l'admiration de tous ceux qui vous côtoient. Vous incarnez pour nous un modèle d'intégrité et d'excellence dans l'exercice de cette noble profession. Veuillez recevoir, cher Maître, l'expression de ma gratitude et de mon plus profond respect.*

*À notre Maître et Directeur de thèse :  
Pr. RADA Noureddine  
Professeur d'enseignement supérieur en pédiatrie à la FMPPM*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour la confiance que vous avez placée en moi et pour votre accompagnement bienveillant tout au long de ce travail. Votre disponibilité, malgré vos nombreuses responsabilités, et votre sympathie ont été pour moi une source de motivation constante. Vous avez été bien plus qu'un encadrant : un mentor, dont les conseils avisés et le soutien indéfectible ont permis à cette thèse de voir le jour. Je vous adresse, cher Maître, mes plus sincères remerciements et l'expression de mon profond respect.*

*À notre Maître et Membre du jury :*

*Pr. TASSI Noura*

*Professeur d'enseignement supérieur de Maladies Infectieuses,  
Chef de service des Maladies Infectieuses au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*C'est avec une grande reconnaissance que je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre expertise en maladies infectieuses, ainsi que vos qualités humaines, ont toujours été pour moi une source d'inspiration. Lors de mon externat à vos côtés, j'ai beaucoup appris de vos conseils et de vos orientations, qui continuent de guider ma pratique aujourd'hui. Veuillez accepter, cher Maître, mes remerciements sincères et l'expression de ma profonde gratitude.*

*À notre Maître et Membre du jury :*

*Pr. NASSIH Houda*

*Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre participation à ce jury.*

*Votre expertise et vos observations constructives sont précieuses pour l'amélioration de ce travail. Je vous remercie pour le temps que vous avez bien voulu m'accorder et pour votre engagement dans la formation des étudiants.*

*Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.*



---

# *ABBREVIATIONS*

---

## Liste des abréviations :

AA	: Allaitement artificiel
AC	: Anticorps
AM	: Allaitement maternel
ARV	: Antirétroviraux
CMV	: Cytomégalovirus
CV	: charge virale
EVVIH	: enfant vivant avec le VIH
HVB	: hépatite viral B
HVC	: hépatite viral C
IRIS	: Syndrome Inflammatoire De Reconstitution Immunitaire
OMS	: organisation mondiale de santé
ONSUDA	: Le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida
PCR	: Polymérase Chain Reaction
PTME	: Prévention de la Transmission du VIH de la Mère à l'Enfant
PVVIH	: Personnes Vivant avec le VIH
SOMIPEV	: Societe Marocaine d'Infectiologie Pédiatrique et de Vaccinologie
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TARV	: Traitement Antirétroviral
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VZV	: Virus du Zona Varicelle
WB	: Western Blott

### Les antiretroviraux:

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abacavir
ATV/r	: Atazanavir /ritonavir
AZT OU ZDV	: Zidovudine
DTG	: Dolutégravir
DRV	: Darunavir
EFV	: Efavirenz
FTC	: Emtricitabine
INI	: Inhibiteurs d'intégrase
INNTI	: Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

<b>INTI</b>	: Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
<b>IP</b>	: Inhibiteurs de la protéase
<b>LPV /r</b>	: Lopinavir/Ritonavir
<b>NVP</b>	: Névirapine
<b>RAL</b>	: Raltégravir
<b>TAF</b>	: Ténofovir alafenamide fumarate
<b>TDF</b>	: Ténofovir disoproxyl fumarate
<b>TLD</b>	: Ténofovir/Lamivudine/dolutegravir
<b>TLE</b>	: Ténofovir/Lamivudine/Efavirenz

---

# *PLAN*

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
I. MATERIELS.....	<b>5</b>
1. Type de l'étude :.....	<b>5</b>
2. Lieu de l'étude :.....	<b>5</b>
3. Temps de collecte :.....	<b>5</b>
4. Population cible :.....	<b>5</b>
II. METHODES :.....	<b>6</b>
1. Base de données :.....	<b>6</b>
2. Recueil de données :.....	<b>6</b>
3. Analyse et statistique :.....	<b>6</b>
4. Considérations éthiques :.....	<b>6</b>
5. Difficultés rencontrées :.....	<b>7</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>8</b>
I. Données épidémiologiques :.....	<b>9</b>
1. Titre actif :.....	<b>9</b>
2. Age :.....	<b>10</b>
3. Sexe :.....	<b>11</b>
4. Age au moment du diagnostic :.....	<b>12</b>
II. Données cliniques.....	<b>13</b>
1. Voie d'accouchement :.....	<b>13</b>
2. Allaitement :.....	<b>14</b>
3. Schéma de la maman :.....	<b>15</b>
4. Stades cliniques des patients selon l'OMS :.....	<b>16</b>
5. Données thérapeutiques :.....	<b>17</b>
III. Efficacité :.....	<b>19</b>
1. La réponse clinique au Dolutégravir :.....	<b>19</b>
2. La réponse virologique au Dolutégravir :.....	<b>20</b>
IV. Effets secondaires et sécurité :.....	<b>24</b>
1. Les effets neuropsychiatriques :.....	<b>24</b>
2. Les effets gastro-intestinaux :.....	<b>25</b>
3. Les effets hépato-biliaires :.....	<b>26</b>
4. Les effets dermatologiques :.....	<b>26</b>
5. Les effets généraux :.....	<b>26</b>
6. Les effets hépato-biliaires :.....	<b>26</b>
7. Les effets hématologiques:.....	<b>26</b>
8. Les effets Musculosquelettiques:.....	<b>27</b>
9. Les effets rénaux:.....	<b>27</b>
10. Les effets métaboliques :.....	<b>27</b>
11. Au total :.....	<b>31</b>

<b>DISCUSSION</b> .....	<b>32</b>
I. Rappel du traitement du VIH : .....	<b>33</b>
1. Évolution du traitement antirétroviral : .....	<b>33</b>
2. Les différentes classes d'antirétroviraux .....	<b>36</b>
II. Dolutégravir : .....	<b>37</b>
1. Généralités : .....	<b>37</b>
2. Mécanisme d'action : .....	<b>38</b>
3. Pharmacocinétique : .....	<b>39</b>
4. Interactions médicamenteuses : .....	<b>39</b>
5. Résistance au DTG : .....	<b>41</b>
III. Efficacité : .....	<b>44</b>
1. La réponse virologique : .....	<b>45</b>
2. La réponse immunitaire : .....	<b>48</b>
IV. Effet secondaires et sécurité : .....	<b>50</b>
1. Effets indésirables du système immunitaire : .....	<b>50</b>
2. Les effets neuropsychiatriques : .....	<b>52</b>
3. Effets gastro-intestinaux : .....	<b>54</b>
4. Effets rénaux : .....	<b>56</b>
5. Effets du Dolutégravir sur le volume corpusculaire moyen, vitamine B12 et folate : .....	<b>57</b>
6. Effets hépatobiliaires : .....	<b>59</b>
7. Effets dermatologiques : .....	<b>63</b>
8. Effets musculosquelettiques : .....	<b>64</b>
9. Effets métaboliques : .....	<b>65</b>
10. Effets généraux : .....	<b>68</b>
V. Limites de notre étude : .....	<b>70</b>
VI. Les recommandations de l'OMS (mise à jour 2021) : .....	<b>71</b>
1. Préparer les enfants vivant avec le VIH à la thérapie antirétrovirale. ....	<b>71</b>
2. À quoi s'attendre au cours des premiers mois de TAR. ....	<b>71</b>
3. À quel moment faut-il commencer le traitement antirétroviral (TARV) ? .....	<b>73</b>
4. Traitement antirétroviral (TARV) de première ligne préférés et alternatifs pour les adultes, les adolescents, les enfants et les nouveau-nés : .....	<b>75</b>
5. Surveillance du traitement antirétroviral : .....	<b>76</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>83</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>85</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>89</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>99</b>

---

# *INTRODUCTION*

---

L'Organisation mondiale de santé (OMS) recommande l'initiation immédiate d'un traitement antirétroviral (ARV) pour tous les adultes et enfants vivant avec le VIH.[1]

Selon les données de l'ONUSIDA, en décembre 2022, 39 millions de personnes vivaient avec le VIH, dont 1,45 million d'enfants âgés de 0 à 14 ans. Parmi ces personnes, 29,8 millions (76 %) avaient accès à un traitement antirétroviral. Le taux d'accès au traitement atteignait 77 % chez les adultes âgés de 15 ans et plus, mais seulement 57 % chez les enfants de 0 à 14 ans.[2]

Au Maroc les estimations de l'épidémie en 2020 indiquent : moins de 1000 enfants vivants avec le VIH(EVVIH), avec 75% de couverture par les ARV (adulte et enfant confondus).

Les options thérapeutiques pour les enfants et les adolescents sont moins développés que pour les adultes, et leurs résultats sont constamment moins bons.[3] Dans ce contexte, il est nécessaire de disposer de traitements, bien tolérés et facile à prescrire permettant de garantir une meilleure observance thérapeutique.

Le Dolutégravir (DTG) est un inhibiteur de l'intégrase de deuxième génération avec l'avantage d'une prise quotidienne unique. Il présente un bon profil de sécurité à court terme, une faible variabilité pharmacocinétique (PK), peu d'interactions médicamenteuses, une réponse virologique rapide et robuste, une barrière génétique élevée à la résistance et une forte puissance à faible dose en milligrammes.[4]

Dans notre pays, et en prescription pédiatrique, le DTG est principalement réservé aux enfants pesant plus de 25 kg, et particulièrement à ceux pesant moins de 25 kg qui présentent une intolérance à l'Efavirenz (EFV). Bien que le DTG soit normalement indiqué à partir de l'âge de 4 semaines et pour un poids minimal de 3 kg, Ces restrictions sont dues à l'absence des formes galéniques pédiatriques et à son association (en un seul comprimé) avec Lamivudine (3TC) et le Tenofovir (TDF) qui est moins tolérable.



**Objectifs de notre étude :**

- Évaluer l'efficacité de DTG.
- Déterminer la tolérance et les éventuels effets secondaires.
- Décrire leur impact sur l'observance thérapeutique.
- Recommandation sur l'usage du DTG dans notre expérience.

---

*MATERIELS  
ET  
METHODES*

---

## **I. MATERIELS**

### **1. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétro-prospective, descriptive.

### **2. Lieu de l'étude :**

L'étude a été réalisée au Centre de référence de prise en charge de l'enfant vivant avec le VIH, situé au service de pédiatrie A à l'hôpital mère-enfant, CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **3. Temps de collecte :**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés depuis 2008 et ont été mises à jour de manière continue jusqu'à aujourd'hui, dans le cadre d'une étude rétrospective avec un suivi prospectif de mai jusqu'au septembre 2024.

### **4. Population cible :**

L'étude a inclus 39 patients répartis en deux groupes. Le premier groupe était composé d'enfants naïfs de tout traitement antirétroviral (TAR). Le second groupe comprenait des enfants recevant du Dolutégravir en deuxième ligne : parmi eux, 35 ont effectué ce changement pour simplifier leur traitement à une prise quotidienne, tandis que 2 enfants ont changé en raison d'une intolérance à leur traitement précédent.

#### **Critère d'inclusion :**

L'étude a inclus des enfants vivant avec le VIH, âgés de plus de 4 semaines et pesant plus de 3 kg. Toutefois, l'absence de formes galéniques adaptées au début de l'étude a limité l'inclusion des enfants pesant moins de 25 kg.

## **II. METHODES :**

### **1. Base de données :**

- ❖ Les dossiers médicaux des patients.
- ❖ Des observations médicales des patients, incluant tous ses antécédents, les premiers traitements instaurés.
- ❖ L'historique des bilans biologiques sur le programme HOZIX.

### **2. Recueil de données :**

Une fiche d'exploitation a été utilisée pour recueillir des données épidémiologiques. Des données cliniques ont également été collectées, permettant de classer les patients selon les quatre stades de l'OMS. En outre, des données thérapeutiques, incluant les traitements actuels et antérieurs, ainsi que les raisons ayant motivé les changements de traitement.

### **3. Analyse et statistique :**

Les données ont été analysées avec Excel 2021, à l'aide de représentations graphiques et de calculs de caractéristiques numériques pour obtenir une synthèse statistique.

### **4. Considérations éthiques :**

L'étude a strictement respecté l'anonymat des patients et la confidentialité des données. Aucune information permettant d'identifier les patients n'a été divulguée.

## **5. Difficultés rencontrées :**

Lors de la réalisation de notre étude, nous avons rencontré plusieurs difficultés, que nous pouvons résumer comme suit :

- ❖ Le manque de données dans certains dossiers.
- ❖ Perte de suivi de certains patients, rendant leur inclusion impossible.
- ❖ Situation familiale complexe (patients adoptés), empêchant le recueil de certaines informations.
- ❖ L'éloignement géographique a entravé les résultats de bilan chez certains patients.

---

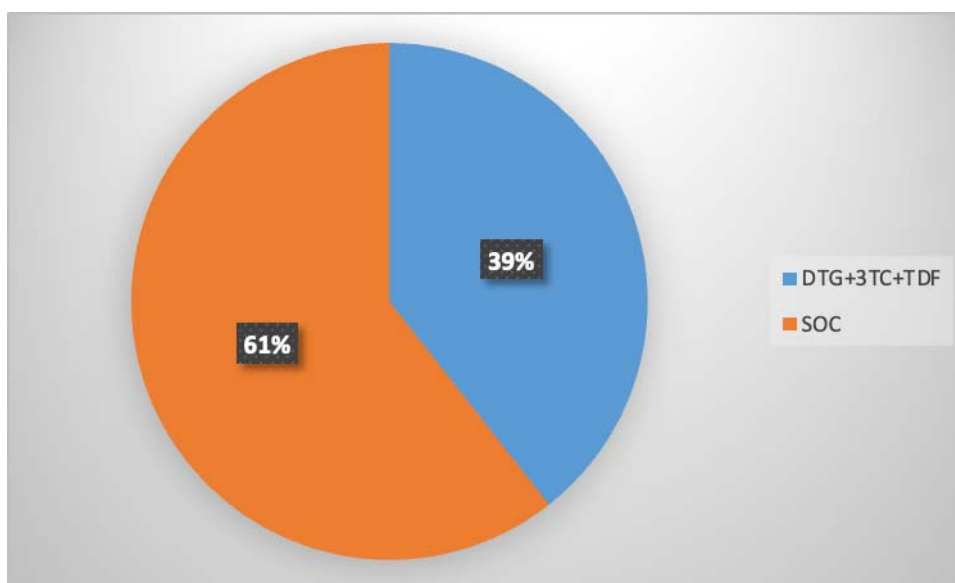
# *RESULTATS*

---

## I. Données épidémiologiques :

### 1. Titre actif :

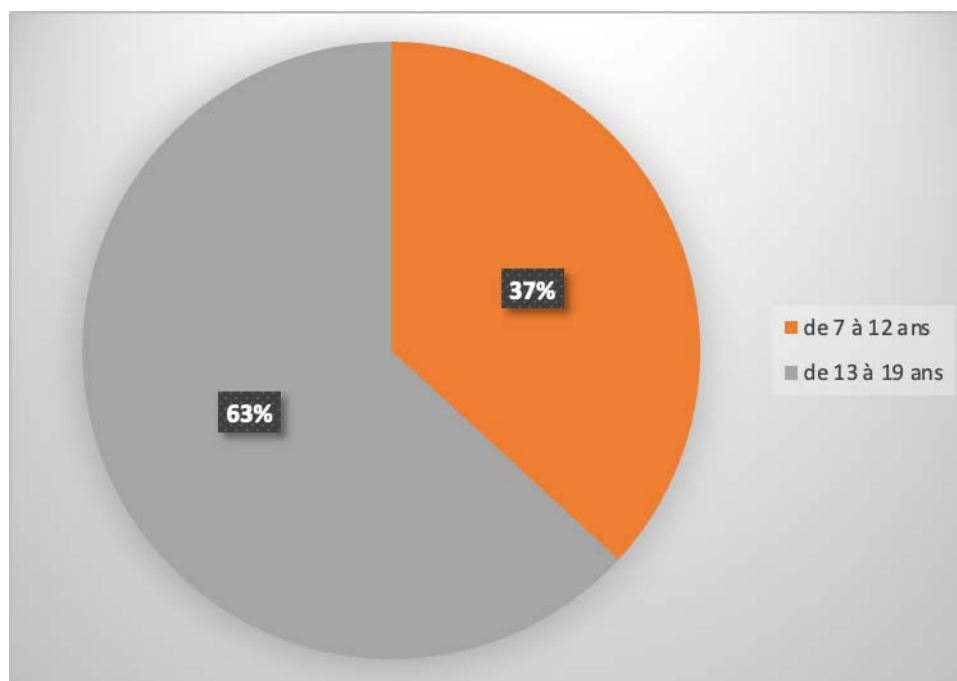
Parmi tous les enfants suivis dans notre service, 39 % bénéficient d'une trithérapie incluant **dolutégravir (DTG) + lamivudine (3TC) + ténofovir (TDF)**, tandis que 61 % reçoivent le traitement standard (**standard of care**). Il est important de souligner que ces statistiques datent du début de l'étude, en **mai 2024**.



**Figure 1: treatment standards vs patient sous DTG.**

## 2. Age :

La moyenne d'âge dans notre étude est de 13.2 ans, avec des extrêmes allant de 7 ans à 19 ans.

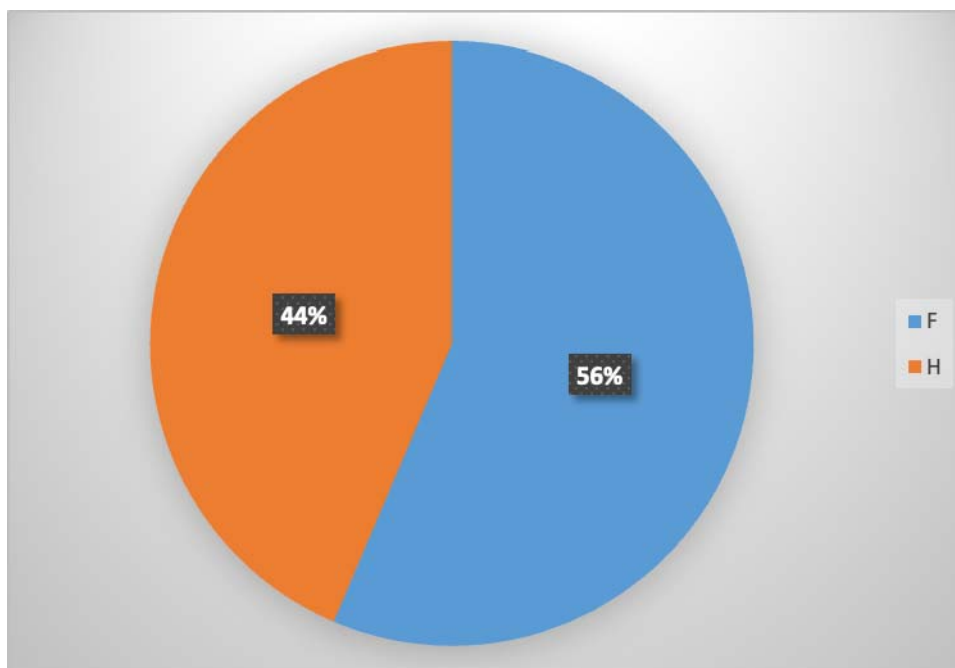


**Figure 2:** Répartition des patients selon les tranches d'âge.



### 3. Sexe:

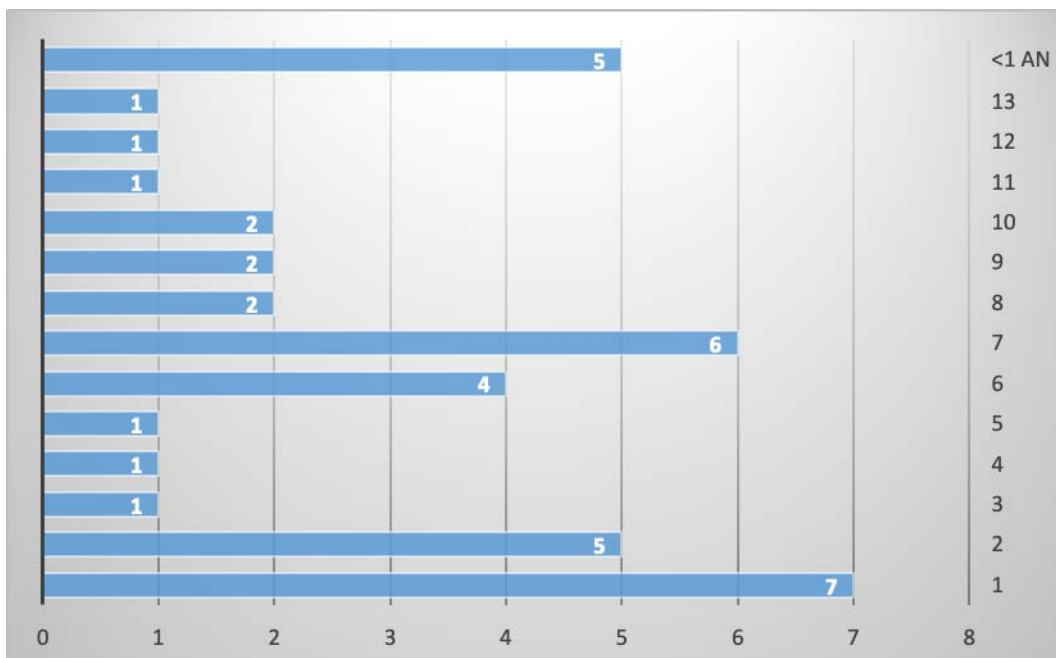
Dans notre étude, il existe une prédominance féminine. Avec un sexe ratio (homme/femme) de 0,77.



**Figure 3:** Répartition des patients selon le sexe.

#### 4. Age au moment du diagnostic :

La moyenne d'âge au moment du diagnostic est environ **4,92 ans**.

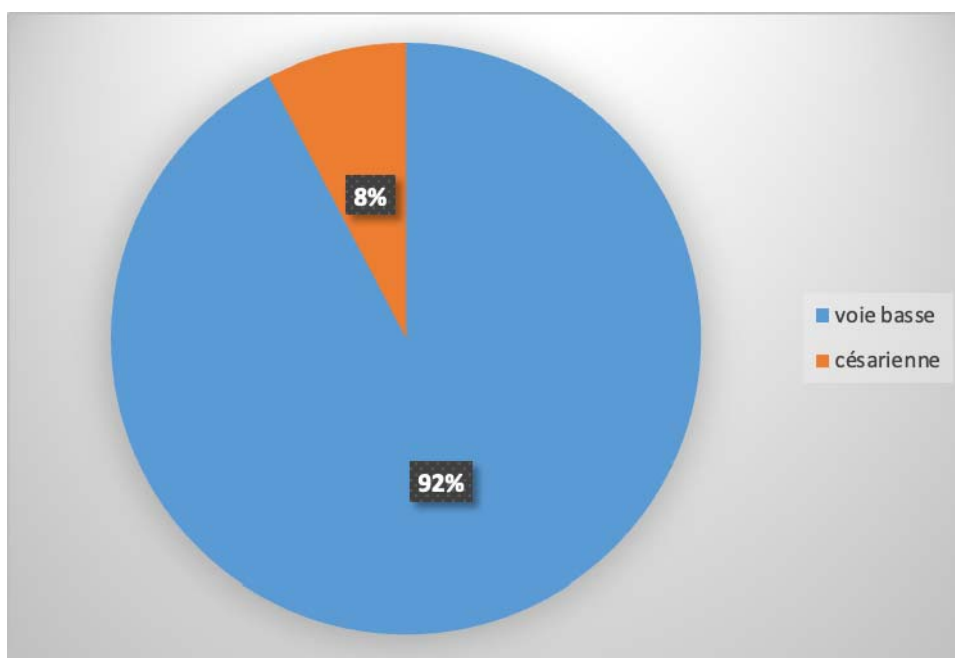


**Figure 4:** Répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic.

## II. Données cliniques:

### 1. Voie d'accouchement :

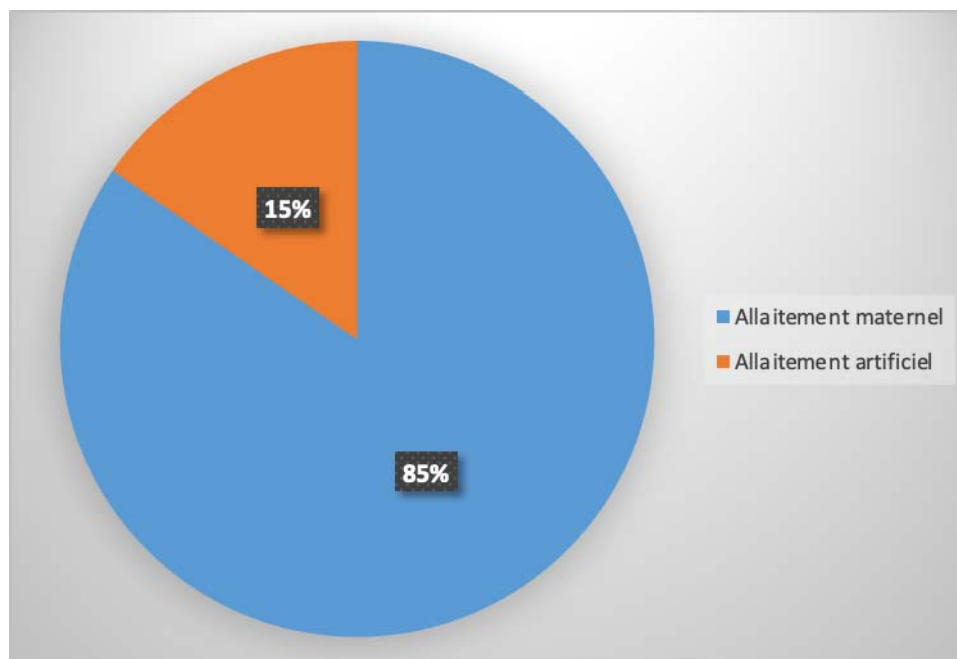
Parmi les 39 patients inclus dans l'étude, 36 (soit 92 %) sont nés par **voie basse**, tandis que 3 (soit 8 %) sont nés par **césarienne**.



**Figure 5:** Répartition des modes d'accouchement : voie basse vs césarienne.

## 2. Allaitement :

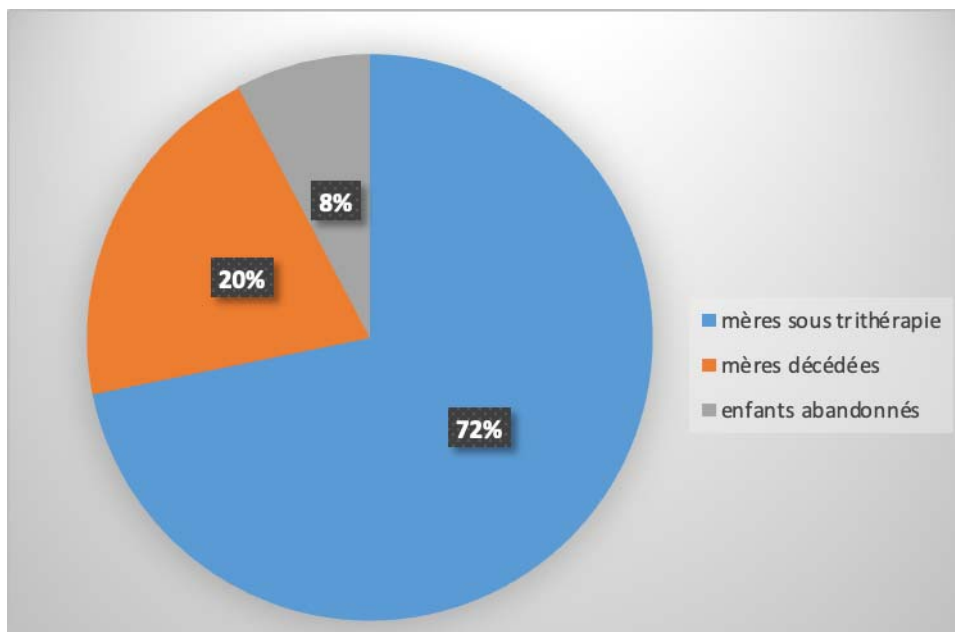
Parmi les 39 patients, 6 ont reçu un allaitement artificiel, représentant 15,4 % de l'échantillon, tandis que 33 patients, soit 84,6 %, ont reçu un allaitement maternel.



**Figure 6:** Répartition des types d'allaitement : maternel vs artificiel.

### 3. Schéma de la maman :

Pour le schéma thérapeutique des mères, 28 (71,8 %) étaient sous trithérapie associant le Dolutégravir, Lamivudine et le Ténofovir. Huit mères (20,5 %) sont décédées, et 3 enfants (7,7 %) sont abandonnés et ne connaissent pas leurs parents.

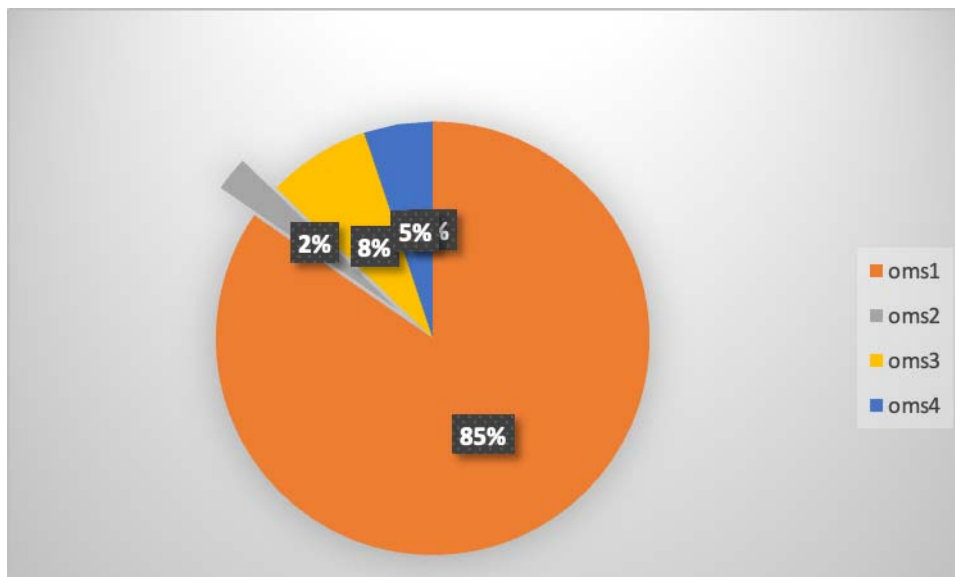


**Figure 7:** schéma thérapeutique des mères.

#### 4. Stades cliniques des patients selon l’OMS :

Une stadification initiale selon la classification de l'OMS a été réalisée chez les patients de notre étude avant l'instauration du DTG, on distingue :

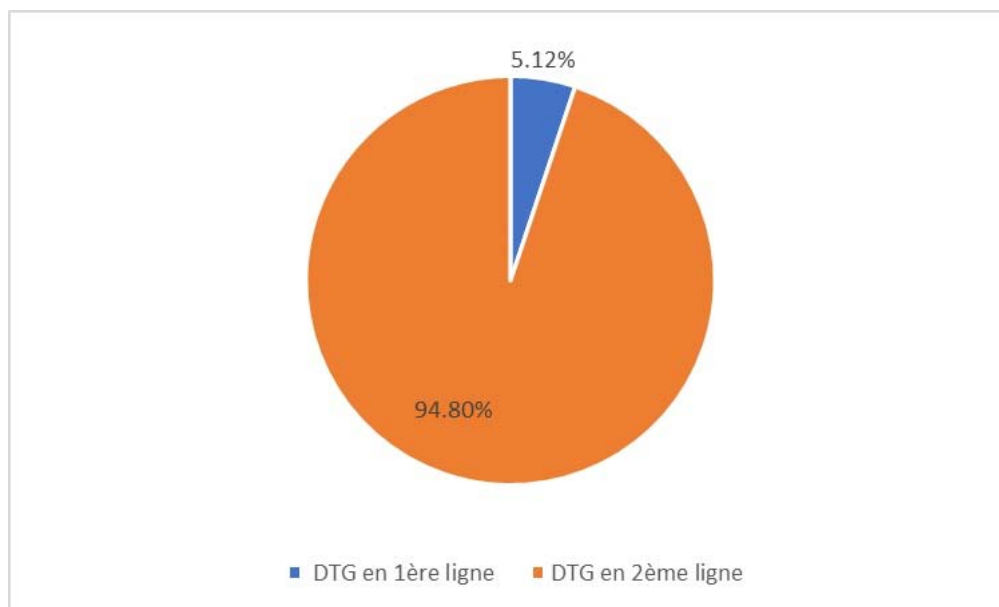
- La majorité des patients, soit 33 enfants (84,6 %), étaient classés au stade 1 de la classification de l'OMS.
- Une patiente, représentant 2,6 % des cas, était au stade 2.
- Trois patients (7,7 %) étaient au stade 3.
- Enfin, deux patientes (5,1 %) étaient au stade 4.



**Figure 8:** répartition des patients selon les stades de l'OMS.

## 5. Données thérapeutiques :

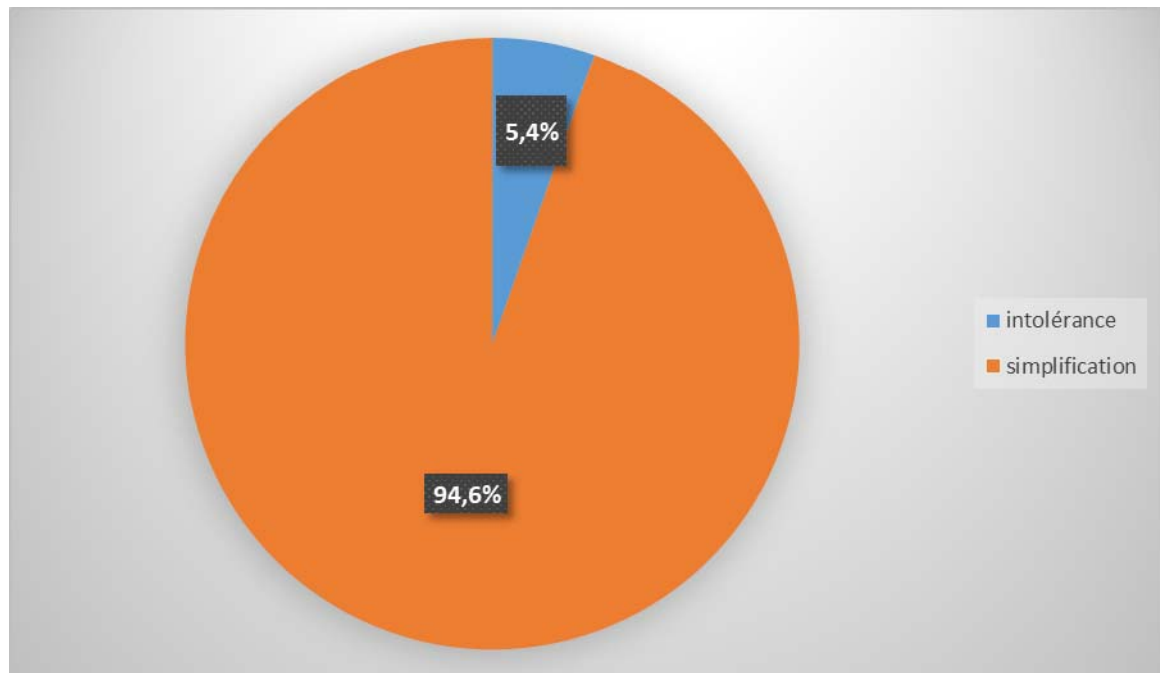
Dans notre série, **deux patients (5,12%) naïfs du traitement** antirétroviral (TARV) ont débuté le DTG en première ligne de traitement. Tandis que **37 patients (94,8%) ont passé au DTG en tant que traitement de deuxième ligne.**



**Figure 9:** patients naïfs du traitement vs patients en 2 ème ligne du TARV

Dans le groupe des enfants ayant reçu le DTG en 2<sup>ème</sup> ligne :

- Deux patients (5,4 %) sont passés au DTG en raison d'une intolérance à l'éfavirenz
- 35 patients (94,6 %) ont effectué ce switch pour simplifier leur traitement, avec une seule prise par jour.



**Figure 10:** Raisons du changement de traitement.



### III. L'efficacité :

#### 1. Données cliniques :

L'évaluation initiale a révélé que trois patient (7,7 %) étaient au stade 3 de la classification de l'OMS, tandis que deux patientes (5,1 %) étaient au stade 4, ce dernier correspond à un échec clinique.

Après l'initiation du traitement par DTG, la réponse clinique a montré une nette amélioration. Aucun événement sévère de stade 3 ou de stade 4, aucun décès, n'a été observé, soulignant l'absence d'infections opportunistes graves.

La transition vers le DTG a favorisé une meilleure observance thérapeutique chez les enfants et leurs familles, grâce à la simplification du schéma de traitement. En effet, le DTG ne nécessite qu'une prise unique par jour, contrairement aux traitements antérieurs qui exigeaient plusieurs doses quotidiennes.

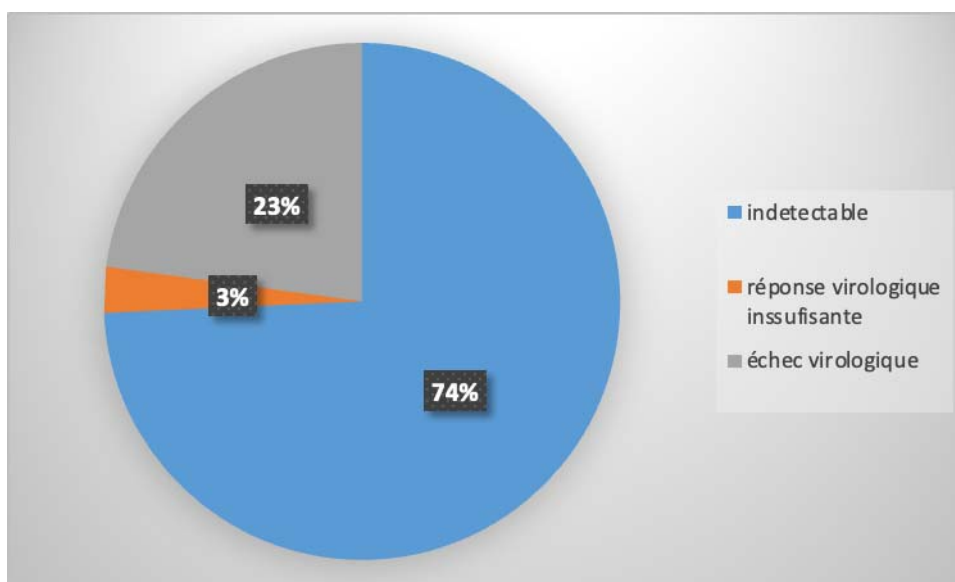
Cette simplification a permis de diminuer les échecs thérapeutiques associés à une mauvaise observance.

## 2. La réponse virologique au Dolutegravir:

Parmi les **39 patients** inclus dans l'étude, nous avons pu obtenir les données de charge virale pour **35 patients**:

### 2.1. Avant le traitement par DTG:

- Les enfants ayant une charge virale indétectable représentaient 26 enfants (soit 74 %).
- Un seul enfant avait une réponse virologique insuffisante (soit 3 %).
- Un échec virologique a été observé chez 8 enfants (soit 23 %).



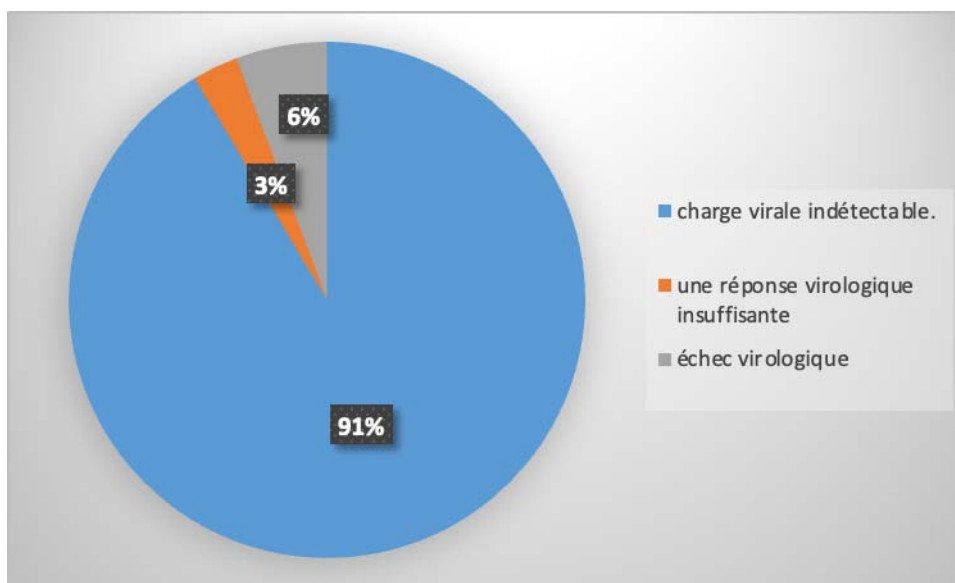
**Figure 11:** charge virale des enfants avant de commencer le traitement par le DTG.

## 2.2. Après le traitement par DTG:

Parmi les patients, 91 % (32 enfants) ont atteint une charge virale indétectable.

Un patient, représentant 3 % de l'échantillon, a présenté une réponse virologique insuffisante avec une charge virale de 65 copies/mL (entre 50 et 400 copies/mL).

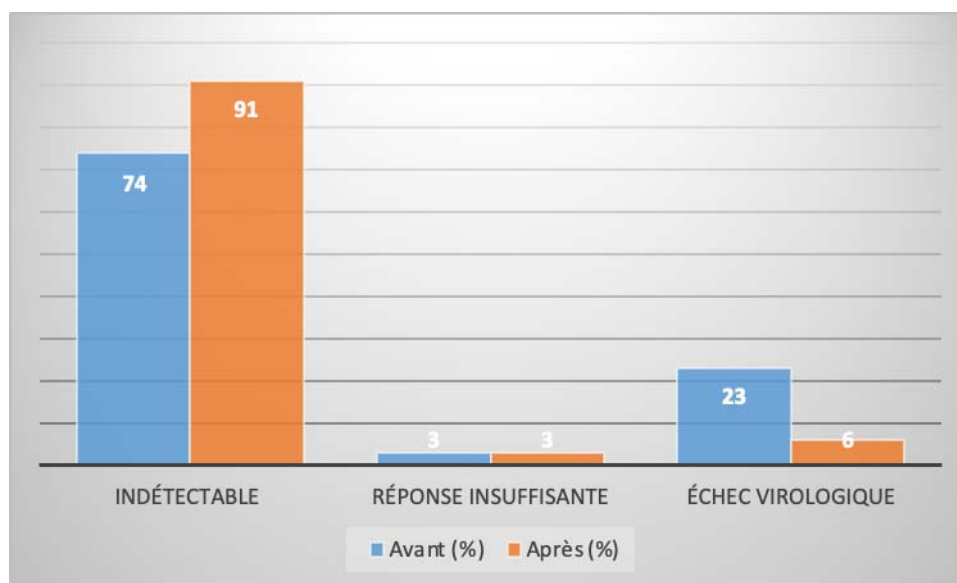
Enfin, deux patients (6%) sont en situation d'échec virologique avec une charge virale supérieure à 400 copies/mL.



**Figure 12:** Répartition des patients selon la réponse virologique : indétectable, réponse insuffisante, et échec virologique.

### 2.3. L'évolution de la charge virale :

L'évolution de la charge virale montre une amélioration significative après l'introduction du DTG. Le pourcentage d'enfants avec une charge virale indétectable est passé de 74 % à 91 %, témoignant d'une suppression virale renforcée. Le taux de réponse virologique insuffisante est resté stable à 3 % avant et après le traitement. En outre, les échecs virologiques ont considérablement diminué, passant de 23 % avant le traitement à seulement 6 % après l'introduction du DTG.



**Figure 13:** Évolution de la Charge Virale avant et après le Traitement par Dolutégravir.

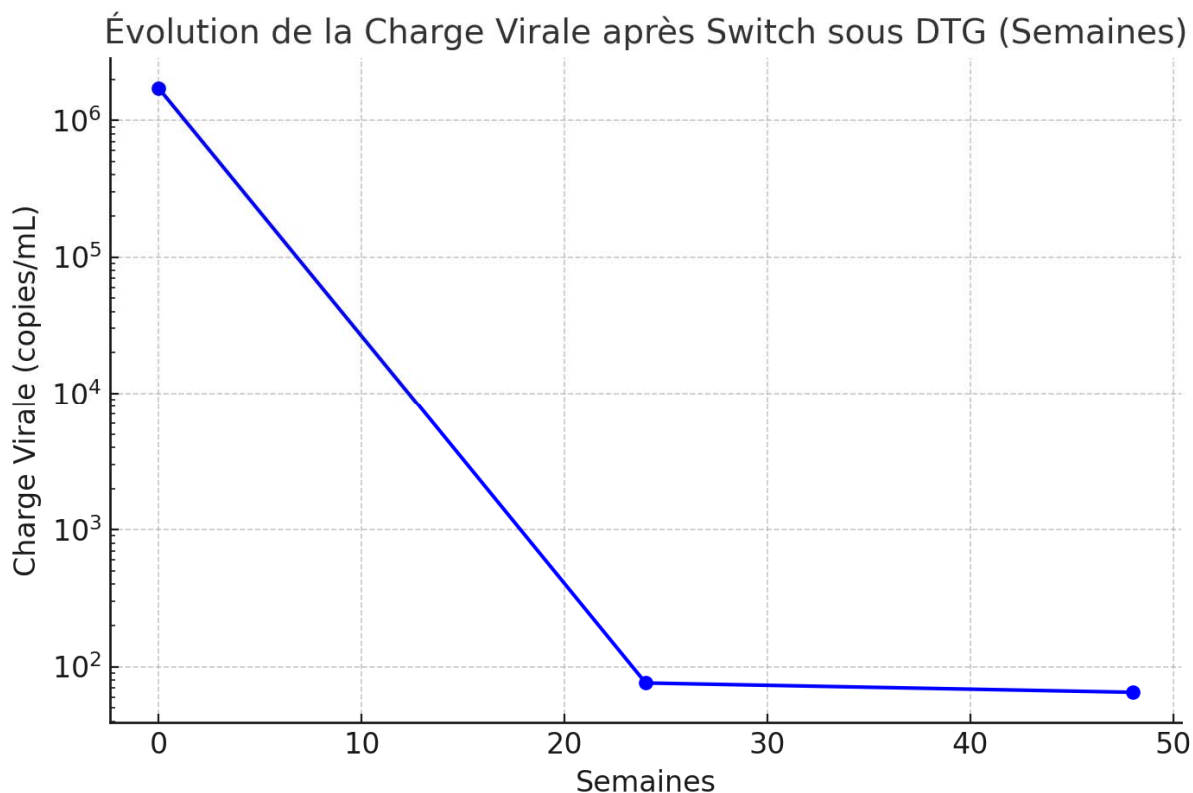
**Cas Clinique:**

Une patiente, initialement classée au stade 4 de l'OMS pour une cryptococcose neuro-méningée, était sous traitement à base d'Efavirenz.

Cependant, elle a développé une intolérance sous forme de gastralgies, entraînant une mauvaise observance et l'arrêt du traitement.

Après la prise en charge de la cryptococcose, elle a été mise sous Dolutégravir (DTG).

Sa charge virale, après 24 semaines de traitement par DTG, est descendue à 76 copies/mL, puis à 65 copies/mL après 48 semaines, sans rechute cryptococcique.



**Figure 14:** Évolution de la Charge Virale sous Traitement Antirétroviral (Semaines 0 à 48)

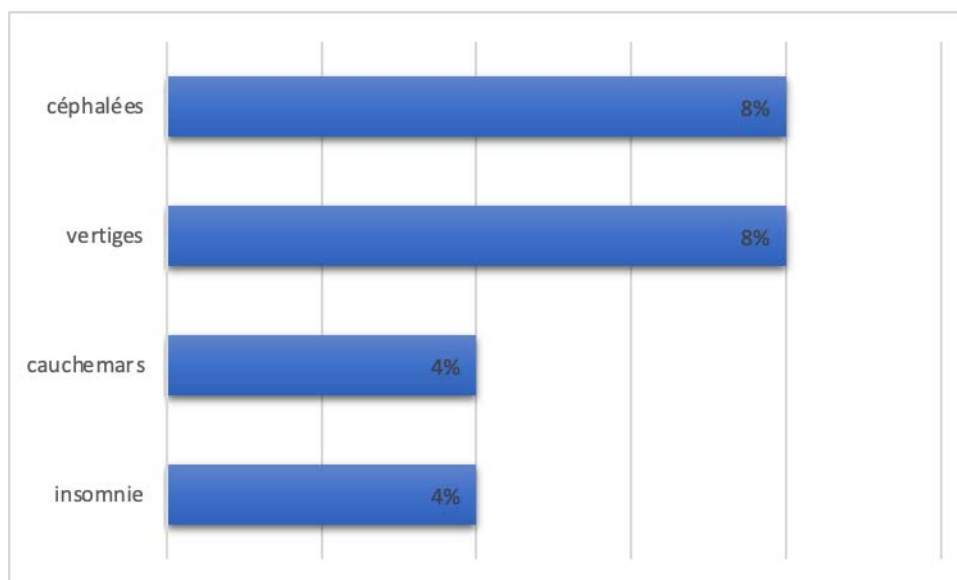
#### IV. Effets secondaires et sécurité :

Parmi les **39 patients** inclus initialement dans l'étude, nous avons pu obtenir les données des effets secondaires pour **25 patients**.

##### 1. Les effets neuro-psychiatriques:

Dans notre série **quatre enfants** (soit 16 %) ont développé des effets secondaires neuropsychiatriques. Parmi eux, 1 patient présente des séquelles d'une encéphalopathie liée au VIH :

- des troubles du sommeil (des épisodes d'insomnie) ont été rapporté par 1 patient (4 %).
- Des cauchemars ont été signalés par 1 patient (4 %).
- Des vertiges ont été observés chez 2 patients (8 %).
- Des céphalées ont été rapportées chez 2 patients (8 %).

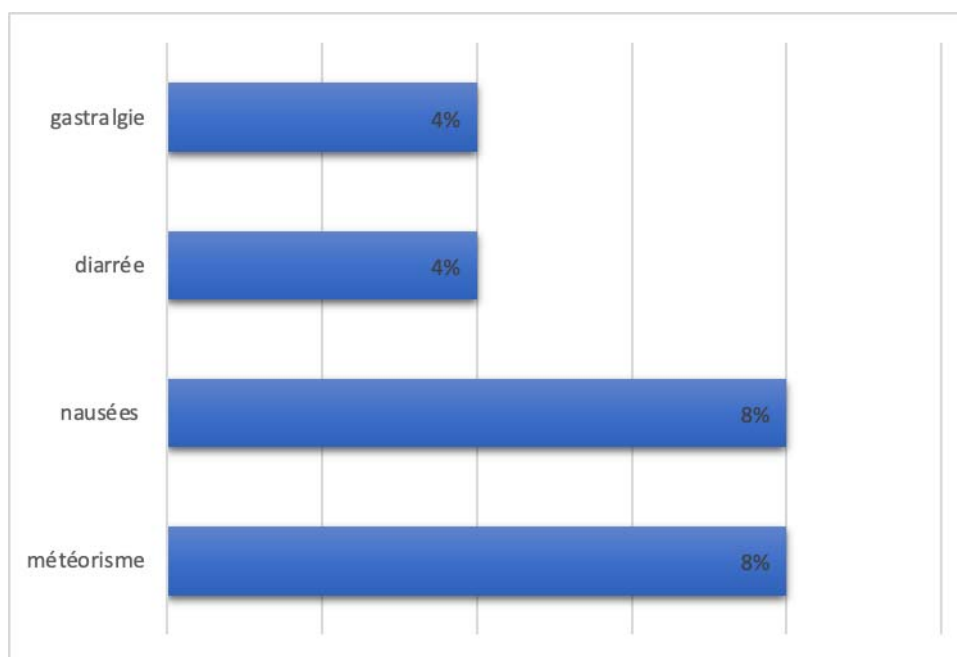


**Figure 15:** prévalence des effets secondaires neuropsychiatriques.

## 2. Les effets gastro-intestinaux:

Les effets secondaires gastro-intestinaux ont été observés chez 4 patients sur 25 (16 %) :

- Les nausées ont été rapportées par 2 patients (8 %),
- La diarrhée a été signalée par 1 patient (4 %),
- Le météorisme a été constaté chez 2 patients (8 %).
- Un patient a rapporté des gastralgies modérées (4%).
- Aucun patient n'a présenté de vomissements ni de gastroentérite.



**Figure 16:** Prévalence des effets secondaires gastro-intestinaux.

### **3. Les effets hépato-biliaires:**

Dans notre série, deux enfants (soit 8%) ont présenté une élévation des transaminases dépassant trois fois la valeur normale.

Aucun de ces cas n'a progressé vers une insuffisance hépatique, et les autres marqueurs hépatiques, notamment la bilirubine et les enzymes de cholestase, sont restés dans les limites normales.

### **4. Les effets dermatologiques:**

Dans notre série, nous n'avons relevé aucun effet dermatologique, ni éruption cutanée, ni autre manifestation cutanée notable.

### **5. Les effets généraux:**

Dans notre série, deux enfants ont rapporté de l'asthénie, tandis que deux autres ont signalé des épisodes d'anorexie.

### **6. Les effets respiratoires:**

Parmi les 25 patients, 3 enfants (12 %) ont présenté des effets secondaires respiratoires :

- La toux a été rapportée par 2 patients (8 %),
- Et des douleurs pharyngées ont été signalée par 1 patient (4 %).

### **7. Les effets hématologiques :**

Une anémie microcytaire hypochrome a été observée chez trois enfants (soit 12%), tandis qu'une anémie normocytaire normochrome a été rapportée chez deux patients (soit 8%).



## **8. Les effets musculosquelettiques :**

Dans notre série, aucun cas de myalgies ou d'arthralgies n'a été observé, et aucune élévation des CPK n'a été constatée.

## **9. Les effets rénaux :**

Nous avons également effectué un bilan rénal dans le but de dépister d'éventuelles complications rénales. Ce bilan s'est révélé normal chez l'ensemble de nos enfants, sans aucune anomalie détectée.

## **10. Les effets métaboliques :**

Nous avons réalisé un bilan lipidique et glycémique afin de rechercher des complications métaboliques, notamment des dyslipidémies et des hyperglycémies. Cependant, aucune anomalie n'a été observée.

Nous avons utilisé les z-scores pour évaluer ces paramètres par rapport à la population générale.

### **10.1. La taille :**

Dans notre série aucun de nos participants n'a présenté une prise importante de taille.

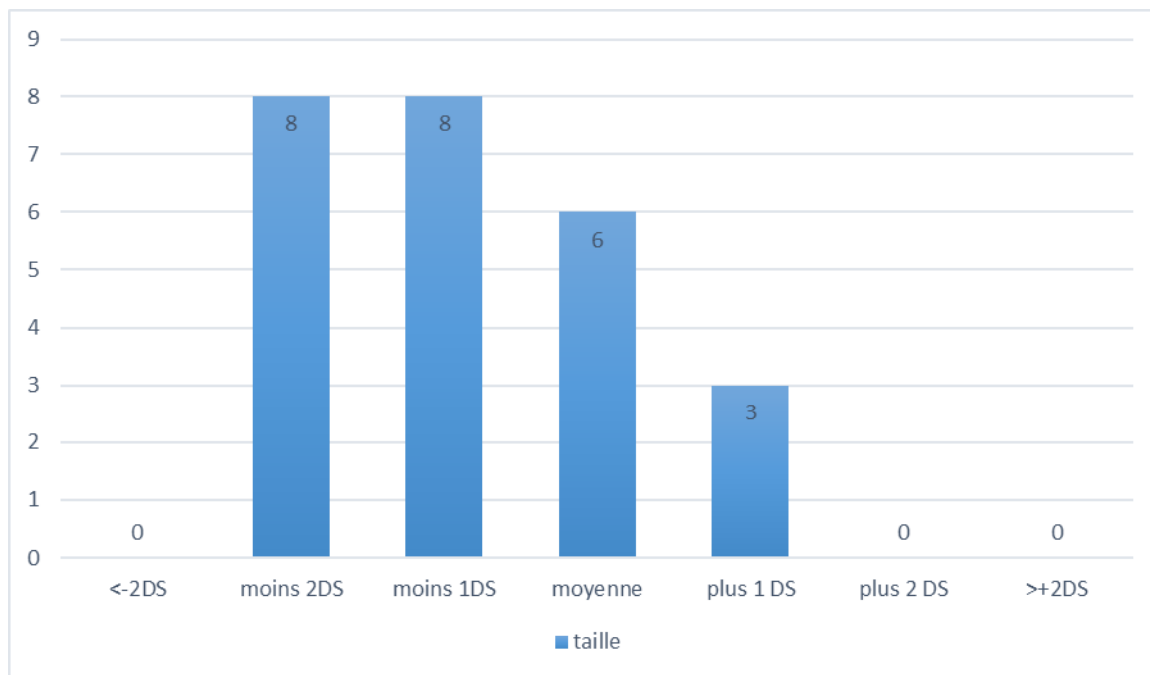


Figure 17: Distribution des tailles des patients par rapport aux écarts types (DS)

10.2. Le poids :

Une prise de poids supérieure à 2 déviations standards a été constatée chez une patiente ayant des antécédents de PTI, pour lequel elle a été mise sous corticothérapie prolongée.

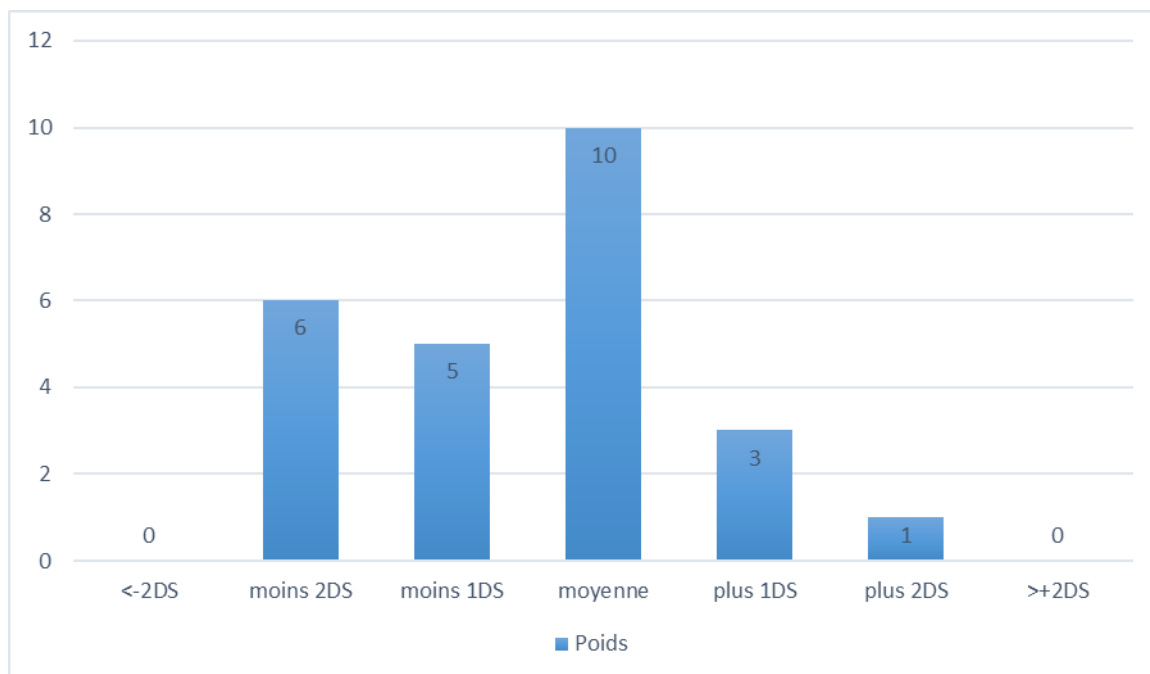
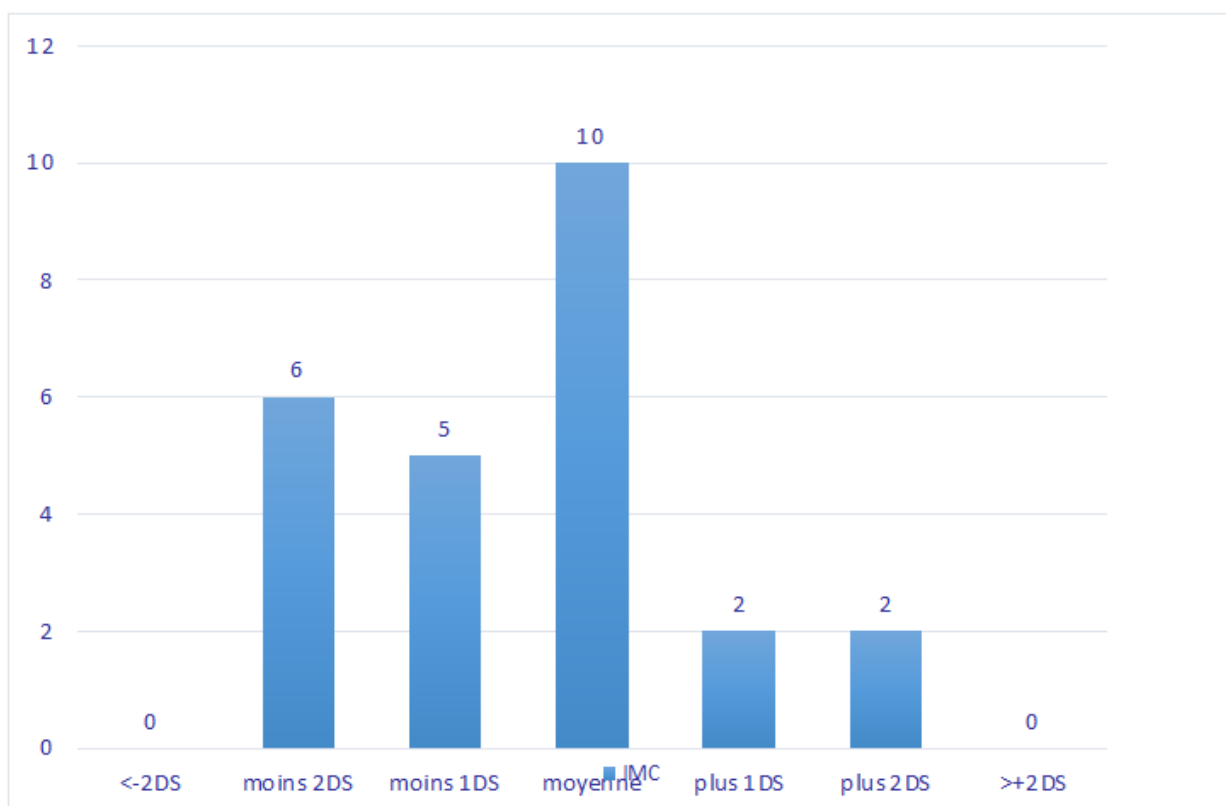


Figure 18: Distribution de poids des patients par rapport aux écarts types (DS).

### 10.3. L'indice de masse corporelle (IMC) :

Deux enfants ont présenté un IMC supérieur à 2DS



**Figure 19:** Distribution de l'IMC des patients par rapport aux écarts types (DS)

Parmi ces enfants, nous avons détaillé ci-dessous le changement du poids, de la taille et de l'IMC chez deux patientes naïves de TARV, qui ont commencé le DTG en première ligne :

#### **Patient 1 :**

En janvier 2023, une fille de 10 ans, naïve du traitement, pesant 30 kg et mesurant 140 cm, a commencé le traitement par DTG.

À ce moment, son poids correspondait à un z-score de -1, indiquant une légère insuffisance pondérale, et sa taille était également légèrement inférieure à la moyenne avec un z-score de 0.

En décembre 2023 :

- Son poids est passé à 40 kg, avec un z-score de +1, ce qui montre une prise de poids normale,
- Sa taille est restée à 141 cm, correspondant à un z-score de -2.
- Son IMC est ainsi passé d'un z-score de -1 à +1, reflétant une amélioration pondérale significative.

**Patiente 2 :**

En avril 2023, une fille de 12 ans, naïve du traitement antirétroviral (TARV), pesant 24 kg et mesurant 131 cm, a commencé son traitement. À ce moment, son poids correspondait à un z-score de -2, indiquant une insuffisance pondérale modérée, et sa taille à un z-score de -2, suggérant un retard de croissance.

En septembre 2024, à l'âge de 13 ans :

- Son poids est passé à 38 kg, avec un z-score de 0, ce qui montre une normalisation de son poids.
- Sa taille a également augmenté à 144 cm, correspondant à un z-score de -1, montrant une amélioration, bien que la croissance soit encore légèrement inférieure à la moyenne.
- Son IMC est passé d'un z-score de -1,5 à 0, ce qui correspond à la normale.

**Tableau I: tableau comparatif de poids, taille et IMC avant et après le DTG.**

	Patient 1 –avant	Patient1 – après	Patient2 – avant	Patient2 – après
Poids (Kg)	-1	+1	-2	0
Taille (cm)	0	-2	-2	-1
IMC	-1	+1	-1.5	0

## 11. Au total:

Le tableau résume les principaux effets secondaires observés dans notre série.

**Tableau II : les principaux effets secondaires dans notre série.**

Effets indésirables N (%)	Nombre	Fréquence	
Neuropsychiatriques : 4(16%)	Insomnie	1	4%
	Cauchemars	1	4%
	Vertiges	2	8%
	Céphalées	2	8%
Gastro-intestinaux : 4(16%)	Nausées	2	8%
	Diarrhée	1	4%
	Météorisme	2	8%
	Gastralgies	1	4%
Respiratoires : 3(12%)	Toux	2	8%
	Rhinopharyngite	1	4%
Hépto-biliaires : 2 (8%) :	Élévations des transaminases	2	8%
Hématologiques :5 (20%)	AHM	3	12%
	ANN	2	8%
Généraux :	Asthénie	2	8%
	Anorexie	2	8%
Prise de poids : 2 (8%)	IMC > 2DS	2	8%

**NB 1 :** il est important de noter qu'un seul enfant peut présenter un ou plus d'un effet secondaire.

**NB 2 :** Il est important de noter que ces effets ont été modérés et qu'aucun d'entre eux n'a conduit à l'arrêt du traitement.

---

# *DISCUSSION*

---

## **I. Rappel du traitement du VIH :**

### **1. Évolution du traitement antirétroviral :**

Les quinze premières années de la pandémie du VIH (appelées « les années sombres ») sont marquées par un paradoxe. D'un côté, la recherche scientifique progressait rapidement : le récepteur du virus était identifié, son génome séquencé, et les premiers tests de dépistage développés. Mais dans les hôpitaux, la situation restait dramatique. Les personnes infectées étaient encore diagnostiquées à un stade avancé du sida, souffrant d'une maladie mortelle sans traitement efficace.

En 1986, recevoir un diagnostic de VIH signifiait avoir 85 % de chances de décéder dans les cinq ans.[5]

#### **1.1. La monothérapie :**

Le premier médicament contre le VIH, la zidovudine (également connue sous le nom de Retrovir®, azidothymidine ou AZT), a été développé des décennies avant le premier cas connu de VIH. Initialement conçu pour traiter la leucémie.

Les essais cliniques chez l'humain ont commencé en 1985 ; l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis est survenue en 1987. L'AZT est devenu la première thérapie antirétrovirale au monde, ciblant une enzyme clé dans la stratégie de prise de contrôle cellulaire du VIH.[6]

L'AZT a été prescrit en monothérapie, mais le virus a rapidement développé une résistance à cette classe thérapeutique. Le traitement n'a permis de contrôler la maladie que pendant un an avant de perdre son efficacité.

### **1.2. La bithérapie :**

Au début des années 1990, les données d'une étude sur l'AZT en combinaison avec un autre médicament INTI appelé didéoxycytidine (ddC), ou zalcitabine, ont montré que cette bithérapie était plus efficace que l'AZT seul, suscitant des espoirs quant à l'utilisation de la thérapie combinée pour traiter le VIH/sida.

Cependant, au fil du temps, les études ont montré que la thérapie à deux médicaments n'apportait pas plus de bénéfices que l'AZT seul pour ralentir la progression de la maladie ou réduire la mortalité.[7]

### **1.3. La trithérapie :**

Les médecins ont commencé à prescrire des inhibiteurs de protéase avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) en 1996. Cette combinaison a été appelée thérapie antirétrovirale hautement active, ou HAART.[8]

Ces traitements ont prouvé qu'une double défense était plus efficace contre le VIH. La première génération de HAART ciblait la protéase et la transcriptase inverse du virus, limitant ainsi sa capacité à se répliquer.[9]

Des nouvelles générations d'antirétroviraux vont encore plus loin en combinant des inhibiteurs de la transcriptase inverse avec d'autres médicaments, comme des inhibiteurs de l'intégrase, qui empêchent le virus d'insérer son ADN dans les cellules humaines.

Ces nouveaux traitements ont également apporté des améliorations en termes de sécurité, tolérance, commodité et efficacité. Alors que les premiers traitements exigeaient parfois de prendre jusqu'à 36 comprimés par jour avec des horaires stricts et des restrictions alimentaires, les régimes de première ligne actuels se limitent souvent à un comprimé par jour. Ces approches diversifiées permettent aux prestataires de soins d'avoir à disposition différents outils pour traiter l'infection à VIH chez leurs patients.[10]



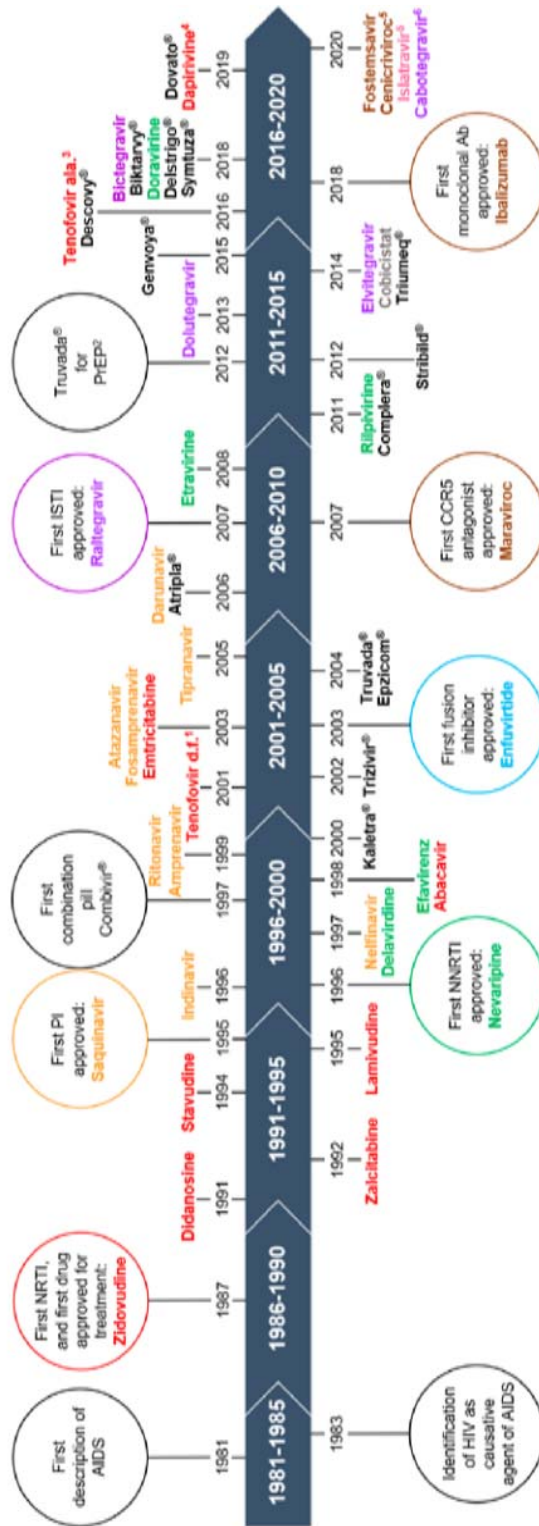


Figure 20: Chronologie du développement des antirétroviraux.

## 2. Les différentes classes des antirétroviraux :

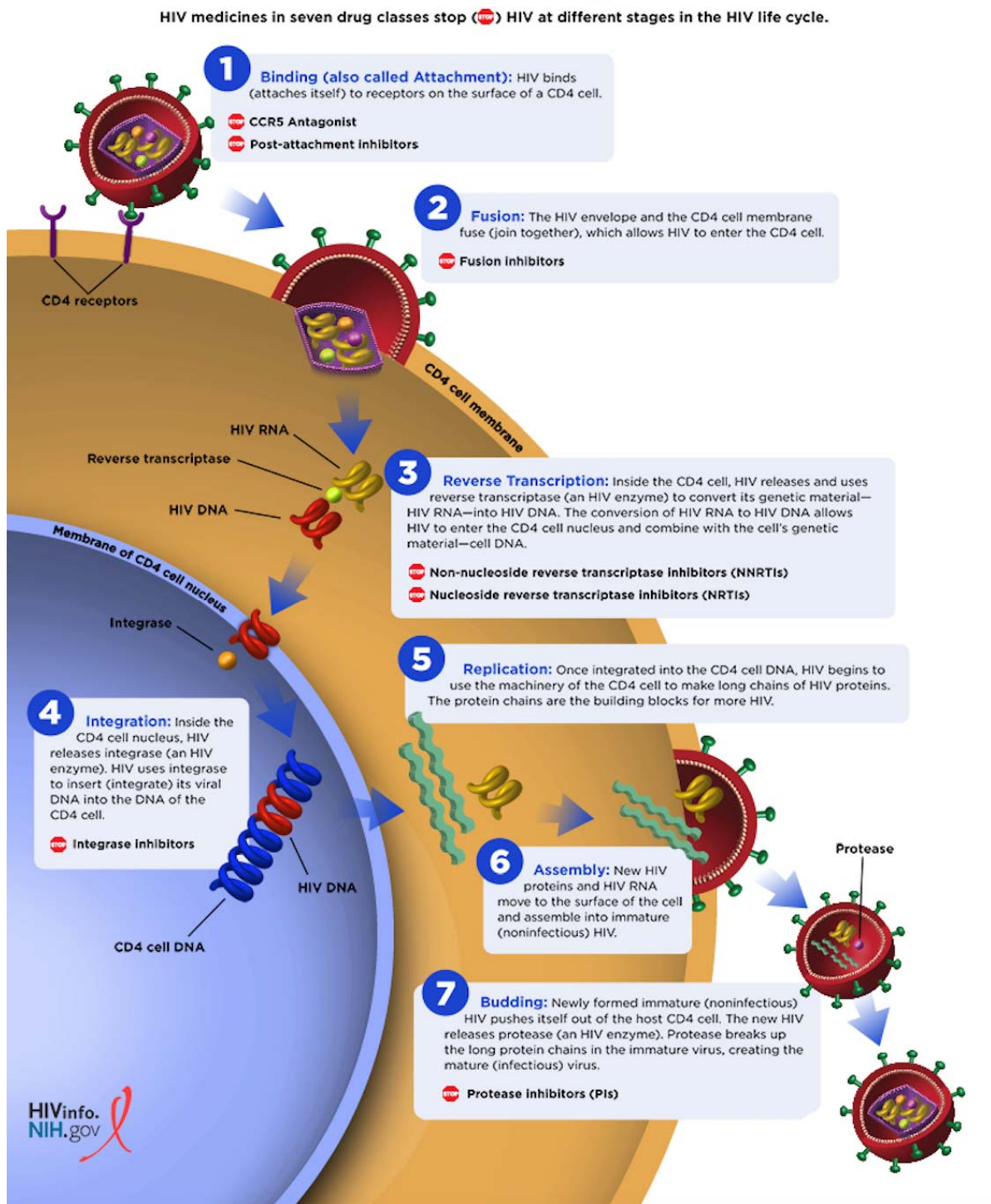


Figure 21: Principales classes thérapeutiques de TARV et leurs points d'action en fonction du cycle de vie du VIH.

Les grandes familles des antirétroviraux utilisés au Maroc sont réparties comme suit :

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : Lamivudine (3TC), Zidovudine (AZT), Ténofovir (TDF), Abacavir (ABC), Emtricitabine (FTC).
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Névirapine (NVP), Éfavirenz (EFV)
- Les inhibiteurs de la protéase (IP) : Lopinavir/Ritonavir
- Les inhibiteurs de l'intégrase (II) : Dolutégravir (DTG).

## **II. Dolutégravir :**

### **1. Généralités :**

Dolutégravir est un inhibiteur de l'intégrase de 2ème génération, autorisé et mis sur le marché en 2016 par le ministre de santé[11], Il empêche la multiplication du virus en inhibant l'enzyme intégrase qui permet l'intégration de l'ADN proviral à l'ADN cellulaire. Par rapport aux premiers représentants de la classe (raltégravir et elvitégravir), le dolutégravir a l'avantage d'avoir une barrière génétique plus élevée et conserve une activité sur certaines souches résistantes aux autres INI.

Par ailleurs, le dolutégravir a l'avantage de ne pas nécessiter l'adjonction d'un potentialisateur pharmacologique contrairement à l'elvitégravir et aux inhibiteurs de protéase. Il représente à ce jour, une option préférentielle dans la stratégie de prise en charge de l'adulte et l'enfant quel que soit le stade de l'infection selon les recommandations nationales et internationales.[12]

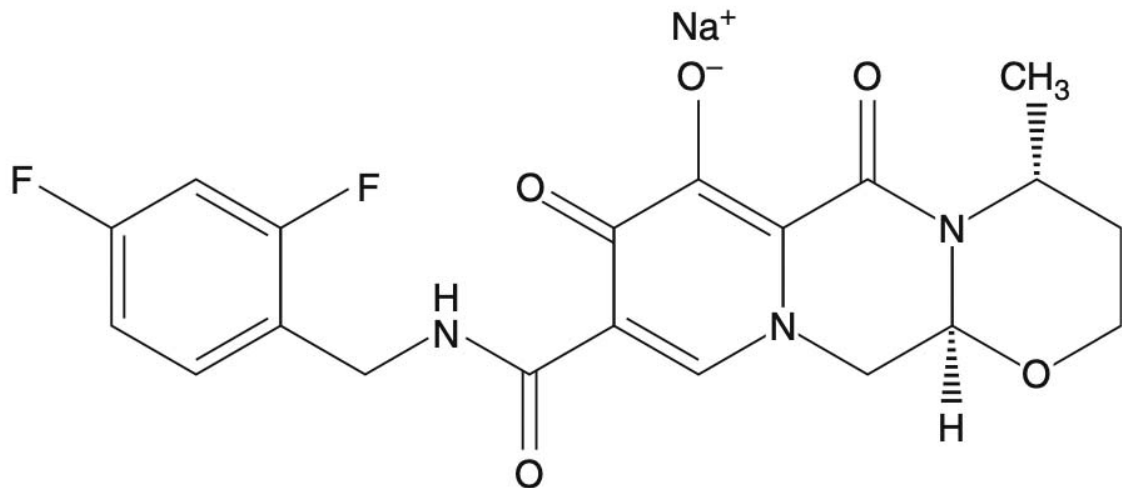


Figure 22: structure chimique du dolutégravir

## 2. Mécanisme d'action :

Le dolutégravir (DTG) agit en bloquant l'étape de transfert de brin en empêchant l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de l'hôte.

L'intégration est un processus en deux étapes médiées par l'intégrase du VIH-1.

Premièrement, l'enzyme intégrase se lie à l'ADN proviral et clive deux nucléotides pour exposer des groupes hydroxyle réactifs en 3'. [13]

La deuxième étape se déroule dans le noyau de la cellule hôte, où l'intégrase se lie à l'ADN de la cellule hôte et clive chaque brin d'ADN pour exposer des groupes phosphate en 5', permettant ainsi la formation d'une liaison covalente entre l'ADN proviral et l'ADN nucléaire de la cellule hôte. C'est à ce stade, dans le noyau de la cellule hôte, que le DTG se lie au magnésium dans l'enzyme intégrase pour interrompre l'étape finale du transfert de brin. [14]

### **3. Pharmacocinétique :**

Le DTG subit un métabolisme hépatique principalement par l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) et partiellement via le CYP3A4, mais il n'induit pas ces enzymes ; c'est également un substrat de la P-glycoprotéine, de l'UGT1A3 et de l'UGT1A9.

Le DTG est un inhibiteur puissant du transporteur rénal des cations organiques 2 (OCT2) et un inhibiteur faible du CYP3A4. Des études cliniques ainsi que des études in vitro ont démontré et confirmé que l'inhibition de l'OCT2 par le DTG entraîne une réduction de la clairance tubulaire.

Le DTG possède une demi-vie longue, d'environ 14 heures, et atteint une concentration sérique élevée avec une seule dose quotidienne de 50 mg sans nécessité de potentialisation pharmacologique (pharmacologic boosting).

Le DTG est facilement absorbé, et il n'y a pas de différence significative dans les niveaux de son concentration plasmatique lorsqu'il est pris par voie orale en état de jeûne ou après un repas. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh A-B) ou une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr 50-79 ml/min à 30-49 ml/min).[15]

### **4. Interactions médicamenteuses :**

Les interactions médicamenteuses se produisent en raison des voies métaboliques UGT1A1 et CYP3A4, ainsi que de l'inhibition par le DTG du transporteur rénal OCT2. Le DTG n'induit pas et n'inhibe que faiblement le CYP3A4, ce qui limite les interactions indésirables avec les médicaments affectant cette voie métabolique primaire. Par conséquent, aucune interaction cliniquement significative du DTG avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4 n'a été rapportée, ce qui a été un inconvénient majeur pour d'autres antirétroviraux dans les classes des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs de protéase, ainsi que pour l'inhibiteur d'intégrase EVG.

#### **4.1. DTG et les autres ARV :**

Le DTG a été étudié en coadministration avec l'atazanavir (ATZ)/ritonavir (ATZ/r), le darunavir (DRV)/ritonavir (DRV/r), le lopinavir/ritonavir (LPV/r), la rilpivirine et le ténofovir, et aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

Lorsque le DTG est coadministré avec l'inducteur puissant du CYP3A4, l'efavirenz (EFV), la dose de DTG doit être augmentée à 50 mg deux fois par jour en raison d'une diminution de 57 % de l'exposition au DTG.

Le DGV et l'etravirine (ETV) ne doivent être administrés ensemble qu'en présence d'un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir, car l'ETV diminue significativement l'AUC du DGV de 50 % en raison de l'induction du CYP3A4 par l'ETV.

#### **4.2. DTG et traitement anti bacillaire :**

La rifampicine, un autre inducteur puissant du CYP3A4, réduit l'AUC et la Cmax du DTG lorsqu'elle est coadministrée ; dans cette situation, le DTG doit être administré à une dose de 50 mg deux fois par jour.

Étant donné que la rifabutine entraîne une induction moins puissante du CYP3A4, le DGV peut être coadministré avec la rifabutine à la dose standard de 50 mg une fois par jour.

#### **4.3. DTG et corticostéroïdes :**

L'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'ART est courante dans les maladies liées au SIDA telles que le syndrome de reconstitution immunitaire inflammatoire, le lymphome et la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, ainsi que dans les maladies comorbides courantes telles que l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique et les cancers non liés au SIDA. La prednisone administrée en une courte rafale de 60 mg par jour pendant 5 jours suivie d'une diminution progressive de 5 jours n'a pas affecté la PK du DTG, bien qu'il soit connu qu'elle

diminue l'UGT1A1 et le CYP3A4 ; il n'existe pas d'études d'interaction médicamenteuse à long terme de la prednisone et du DGV.

#### **4.4. DTG et certains métaux d'usage pharmaceutique :**

Le DTG peut former des complexes avec certains métaux d'usage pharmaceutique courant, tels que les antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium, les suppléments de calcium et de fer, et les multivitamines, sa coadministration entraîne une diminution de l'AUC et du pic de Cmax du DTG. Par conséquent, le DGV doit être pris 2 heures avant ou 6 heures après l'administration de l'un des produits susmentionnés sans aucun ajustement de dose.

#### **4.5. Autres interactions :**

La coadministration de DTG et les inhibiteurs de la pompe à protons entraîne également une diminution des niveaux de sa concentration plasmatique et doit être gérée comme décrit pour les produits contenant des métaux.

Lors de la prise concomitante de carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne ou phénobarbital, la posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour. Chez les patients pédiatriques, la dose quotidienne, ajustée en fonction du poids de l'enfant, doit également être administrée en deux prises. Dans la mesure du possible, des alternatives à ces anticonvulsivants doivent être envisagées chez les patients présentant une résistance aux inhibiteurs d'intégrase (INI). [12]

### **5. Résistance au DTG :**

La dissociation du DTG du complexe intégrase-ADN se produit lentement, avec une demie vie de dissociation de 71 heures, contre 8,8 et 2,7 heures pour raltegravir (RGV) et elvitegravir (EVG), deux inhibiteurs de l'intégrase de la première génération.

Le DTG présente une barrière plus élevée à la résistance par rapport au RGV et à l'EVG. Cela peut être dû à son taux de dissociation considérablement plus lent, de 5 à 40 fois, du complexe intégrase-ADN dans les virus contenant les mutations N155, Q148 ou Y143.[16]

Le DTG peut réajuster sa position et sa conformation au site actif et se lier plus fermement à l'ADN proviral au site des mutations ponctuelles connues du RGV [14].

Il existe une mutation unique, R263K, qui peut apparaître suite à l'exposition au DTG, mais cette substitution entraîne une résistance de faible niveau ; la combinaison des mutations R263K et H51Y entraîne une augmentation de la résistance de 16,5 fois, mais comme elle diminue également l'activité de l'intégrase et l'aptitude virale, cette combinaison n'a jusqu'à présent pas conduit à la sélection clonale d'un variant résistant [18].

Turkova et al, ont présenté un rapport sur la résistance dans l'IAS 2021 (international AIDS Society), dans le cadre de l'étude ODYSSEY. Le rapport décrit les résultats sur l'échec virologique et la résistance génotypique chez les enfants et adolescents sous traitement à base de dolutégravir (DTG) par rapport au traitement standard (SOC).

### **Résultats principaux :**

#### **Résultats virologique et résistance :**

- Aucun cas de résistance post-échec n'a été observé chez les enfants ayant débuté un traitement de première ligne avec DTG, contrairement à ceux sous SOC.
- Sur les enfants sous DTG en seconde ligne, il n'y avait aucune nouvelle résistance aux INNTI, mais quatre enfants ont développé une résistance aux inhibiteurs d'intégrase (INI), dont trois sous zidovudine.

#### **Réémergence de la suppression virale sans modification de traitement :**

- Plusieurs enfants ayant présenté un échec thérapeutique ont retrouvé une charge virale indétectable sans changement de traitement. Les taux de suppression virale étaient légèrement plus élevés chez les enfants sous DTG comparés à ceux sous traitement standard (SOC).



**Recommandations :**

- Les résultats soutiennent l'utilisation de régimes à base de DTG pour les enfants commençant une première ou une seconde ligne de traitement. Cependant, un soutien continu à l'adhésion est nécessaire, en particulier pour ceux sous traitement de seconde ligne.[17]

Malgré tout cela, **selon des nouveaux rapports de l'OMS la résistance du DTG est en progression.**

Dans quatre enquêtes les niveaux de résistance au DTG allaient de 3,9 % à 8,6 %, et atteignaient 19,6 % chez les personnes ayant déjà reçu un traitement et qui sont passées à un traitement antirétroviral contenant du DTG alors qu'elles avaient une charge virale VIH élevée. À ce jour, seuls quelques pays ont communiqué des données d'enquête à l'OMS.[18]

De nombreuses études ont été menées afin d'identifier les facteurs de risque de résistance au DTG.

Parmi ces facteurs, l'exposition antérieure aux inhibiteurs de l'intégrase de première génération, tels que le raltégravir et l'elvitégravir, a été identifiée comme un élément clé augmentant le risque de développement d'une résistance au DTG. En particulier, les patients ayant présenté des échecs thérapeutiques associés à des mutations de résistance présentent un risque accru de résistance croisée au DTG.[19]

Il n'existe aucune preuve directe que l'exposition au DTG in utero ou par l'allaitement augmente le risque de résistance au DTG chez l'enfant. Les préoccupations à ce sujet sont principalement basées sur le passage transplacentaire important du DTG et, dans une moindre mesure, via le lait maternel.[20]

Toutefois, certaines études soulignent un **potentiel bénéfique prophylactique** de l'exposition au DTG, qui pourrait offrir une protection contre la transmission verticale du VIH.[21]

Dans notre série, nous n'avons pas observé d'exposition au DTG in utero ou par l'allaitement. Cependant, certains enfants ont été allaités avant que leurs mères ne soient conscientes de leur séropositivité et ne recevaient aucun traitement antirétroviral à ce moment-là. Ce problème est particulièrement courant dans les pays à faible revenu, comme ceux d'Afrique subsaharienne, où l'allaitement maternel ne peut être contre-indiqué en raison des risques élevés de malnutrition infantile, notamment kwashiorkor. Dans ces contextes, l'allaitement reste crucial pour la survie des enfants malgré les défis posés par la transmission du VIH.

### III. Efficacité :

Depuis 2019, l'OMS recommande l'utilisation en premier choix le DTG comme traitement de première et de deuxième intentions pour tous les groupes de population.

Il est plus **efficace**, plus facile à prendre et a moins d'effets secondaires que les autres médicaments actuellement utilisés. Le DTG présente également une barrière génétique élevée au développement de la pharmacorésistance, **favorisant ainsi sa durabilité et son efficacité à long terme**.

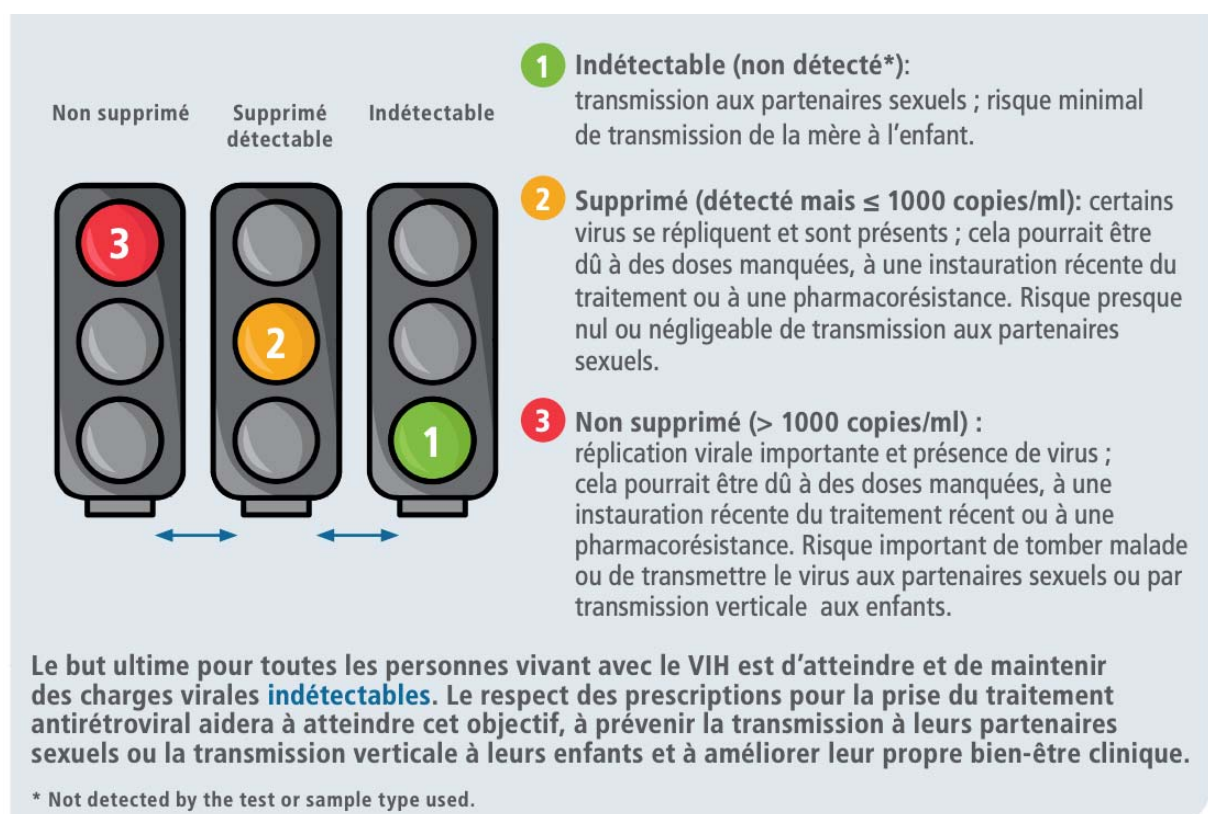
Depuis que ces enquêtes ont été menées, de nombreux autres pays ont entamé la transition vers des régimes thérapeutiques contenant du DTG, offrant aux populations une meilleure option de traitement et renforçant la lutte contre la résistance aux médicaments.[22]

Le rapport de l'OMS souligne également la nécessité d'une mesure systématique de la charge virale et d'un suivi étroit des EVVIH.

## 1. La réponse virologique :

L'algorithme de suivi du traitement du VIH de l'OMS a été mis à jour en 2021 pour aider les personnes vivant avec le VIH à atteindre la suppression virale, dans le but ultime de maintenir une charge virale indétectable[23].

Il existe trois catégories clés de suppression de la charge virale : non supprimée, supprimée et indétectable. La charge virale des personnes vivant avec le VIH peut fluctuer entre ces catégories en fonction de leur accès à un traitement antirétroviral et de leur observance à celui-ci. La figure ci-dessous illustre et décrit plus en détails ces catégories.[24]



**Figure 23: MISE À JOUR DE L'OMS DE L'ALGORITHME DE SUIVI DU TRAITEMENT ET DE SES TROIS CATÉGORIES DE NIVEAUX DE CHARGE VIRALE.**

Dans l'étude ODYSSEY, les critères d'évaluation des résultats (outcome) de l'efficacité sont les suivants :

Échec clinique ou virologique, défini par l'avènement de l'un des évènements suivants :

- Réponse virologique insuffisante (baisse de moins de 1 log<sub>10</sub> de la charge virale à la semaine 24 ou charge virale  $\geq 50$  copies/mL à la semaine 24 chez les participants avec une charge virale  $< 500$  copies/mL au départ), nécessitant un passage à une thérapie antirétrovirale de deuxième ou troisième ligne.
- Échec virologique (charge virale  $\geq 400$  copies/mL à la semaine 36 ou plus tard, confirmée lors de la visite suivante).
- Nouvel événement ou récurrence d'un événement définissant le SIDA (classification OMS 4) ou d'un événement grave de stade 3 de l'OMS.
- Décès toutes causes confondues.[4]

Dans l'essai ODYSSEY, les échecs thérapeutiques concernaient 47 participants dans le groupe dolutégravir, soit une probabilité estimée de 14 % (0.14). Parmi ces échecs, 40 étaient liés à un échec virologique et 7 à un événement grave ou un décès.

À 96 semaines, dans le groupe dolutégravir :

- **85,4 %** des participants avaient une charge virale de moins de 400 copies/mL.
- **77,1 %** des participants avaient une charge virale de moins de 50 copies/mL. [25]

Dans l'étude IMPAACT P1309, menée par Ruel et al, et dont le pourcentage des patients qui avaient une charge virale moins de 400 copies/mL est similaire à l'étude ODYSSEY :

- Les réponses virologiques observées chez les participants à la semaine 24 : sur 70 participants, 60 (85,7 %) ont atteint une charge virale de moins de 400 copies/mL, et 36 (51,4 %) ont atteint moins de 50 copies/mL.
- À la semaine 48, 62 (91,2 %) parmi les 68 participants ont atteint une charge virale de moins de 400 copies/mL, tandis que 46 (67,6 %) ont atteint moins de 50

copies/mL. Cela montre une amélioration continue de la suppression virale au cours de l'étude.[26]

Dans une étude menée par Soumah et al :

- La suppression virologique (charge virale < 50 copies/mL) était observée chez 77,9 % des patients (127 sur 163).[27]

Ce qui concorde avec les résultats d'une étude menée par Frange et al :

- 77,8 % des patients qui ont commencé le traitement avec une charge virale détectable ont atteint une suppression virologique. Les taux de succès virologique étaient légèrement plus élevés chez les individus naïfs d'ART (77,8 %) que chez ceux avec des échecs virologiques (58,3 %) au début de l'étude.[28]

Dans notre série, nous avons observé une charge virale indétectable ou moins de 50cp/ml chez **91,4 %** des patients, une réponse virologique insuffisante chez **2,9 %**, et un échec virologique chez **5,7 %**. Ces résultats sont comparables aux autres études, bien que les taux d'échec virologique et de suppression virale varient légèrement.

**Tableau III : comparatif de la réponse virologique entre les différentes études.**

<b>L'étude</b>	<b>% de CV moins de 50 cp/ml</b>
ODYSSEY[25]	77,1%
IMPAACT P1 309 [26]	67,6%
Soumah et al [27]	77,9%
Frange et al [28]	77,8%
Notre série	91,4%

## 2. La réponse immunitaire :

Les taux de CD4 doivent être interprétés en fonction de l'âge. Les valeurs des lymphocytes totaux et donc aussi des lymphocytes CD4 sont beaucoup plus élevées chez le jeune enfant que chez l'adulte et celles-ci diminuent « normalement » régulièrement au cours des premières années de vie pour atteindre les valeurs dites "adultes" vers l'âge de 5 ans. C'est pourquoi il est préférable de se fier au "%" de CD4 par rapport aux lymphocytes totaux, qui reste stable avec l'âge et qui est plus informatif chez le jeune enfant. On se fondera sur la "valeur absolue" après 5 ans comme chez l'adulte.

En revanche, une baisse régulière de la valeur absolue des CD4 avant l'âge de 5 ans tout en conservant un "%" stable, correspond à une évolution normale (baisse physiologique).

Pratiquement les CD4 sont déterminés dans le bilan initial et une fois la charge virale est indétectable et les CD4 sont restaurés, le suivi est basé uniquement sur la quantification de la charge virale.[29]

L'interprétation du taux des CD4 chez l'EVVIH selon les différentes catégories d'âge :

Deficit immunitaire	Pourcentage de CD4 par mm <sup>3</sup>			Taux de CD4 par mm <sup>3</sup>
	< 11 mois	12 – 35 mois	36 – 59 mois	>5 ans
<b>Abscent</b>	> 35%	> 30%	> 25%	>500
<b>Moyen</b>	30 - 35%	25 - 30%	20 - 25%	350 - 499
<b>Important</b>	25 - 30%	20 - 25%	15 - 20% (350-750)	200- 349
<b>Sévère</b>	< 25% (< 1500)	< 20% (750)	< 15% (350)	< 200 ou 15%

**Figure 24:** Spécificités pédiatriques des CD4 (OMS 2006).

L'étude ODYSSEY a évalué l'efficacité du dolutégravir sur la restauration du taux de CD4 chez les enfants et adolescents vivant avec le VIH. Voici les principales conclusions :

- **À 96 semaines**, la différence moyenne ajustée d'augmentation du nombre de cellules CD4 par rapport à la ligne de base était de **27 cellules/mm<sup>3</sup>** en faveur du groupe dolutégravir par rapport au groupe de traitement standard.
- Les résultats étaient similaires pour le pourcentage de CD4, montrant une légère amélioration avec le dolutégravir comparé aux traitement standard.
- La réponse en termes de taux de CD4 n'a pas varié de manière significative entre les cohortes ODYSSEY A (première ligne de traitement) et ODYSSEY B (seconde ligne de traitement).

Ces résultats suggèrent une meilleure récupération immunitaire chez les enfants sous dolutégravir par rapport aux autres traitements disponibles.[25]

Dans l'étude IMPAACT P1093, le taux de cellules CD4 a montré une augmentation significative au cours des 48 semaines de traitement par dolutégravir. Voici les statistiques clés :

- **Augmentation médiane des cellules CD4** : 243 cellules/mm<sup>3</sup> (augmentation médiane de 8,9 %).
- **Les Catégories selon le nombre de CD4:**
  - Moins de 50 cellules/mm<sup>3</sup> : 1 % des participants.
  - Entre 50 et 200 cellules/mm<sup>3</sup> : 3 % des participants.
  - Plus de 500 cellules/mm<sup>3</sup> : 89 % des participants.

Ces résultats indiquent une récupération immunologique notable avec le dolutégravir chez les enfants vivant avec le VIH.[26]

Dans notre série ces données n'étaient pas disponibles.

## **IV. Les effets secondaires et sécurité :**

Le Dolutegravir, bien que reconnu pour son efficacité, peut engendrer certains effets indésirables. La Haute Autorité de Santé (HAS) rapporte, sur la base des études ODYSSEY et IMPAACT P1093, que Les arrêts de traitement liés aux effets indésirables restent faibles avec une incidence de 2 à 3 %.

Chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans, les effets secondaires les plus courants incluent les nausées, la diarrhée, les céphalées, la rhinopharyngite et l'insomnie. Cependant les événements graves sont encore plus rares (<1 %), comprenant des cas isolés de réactions d'hypersensibilité, d'hépatotoxicité et les tentatives de suicide.

Chez les enfants de 6 à 12 ans, le profil de tolérance est similaire à celui observé chez l'adulte, bien que les données disponibles soient limitées.

Pour les enfants de 4 semaines à moins de 6 ans, les résultats de l'étude P1093 indiquent que les effets secondaires les plus fréquents sont la toux, la rhinorrhée, la diarrhée, la congestion nasale et les vomissements.

Les données combinées des études P1093 et ODYSSEY, montrent que le profil de tolérance chez les jeunes est comparable à celui observé chez les adultes.[12]

### **1. Effets indésirables du système immunitaire :**

#### **1.1. Réaction d'hypersensibilité :**

Les réactions d'hypersensibilités aux médicaments surviennent à un taux plus élevé chez les patients positifs au VIH que dans la population générale, causant une morbidité significative. Ces réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont 100 fois plus fréquentes chez les patients atteints du VIH. La physiopathologie des réactions d'hypersensibilité aux médicaments



chez les patients atteints du VIH est multifactorielle et est liée à plusieurs facteurs : altérations du métabolisme des médicaments, dérégulation du système immunitaire (hyperactivation immunitaire, profil des cytokines des patients), stress oxydatif, prédisposition génétique, Facteurs viraux.

Des réactions d'hypersensibilité au dolutégravir ont également été rapportées. Elles se manifestaient par des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois des dysfonctionnements d'organes, y compris des lésions hépatiques dans moins de 1 % des cas observés lors des essais cliniques.[12]

Dans notre série aucun patient n'a présenté une hypersensibilité.

### **1.2. Syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) :**

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.[30]

IRIS reste un effet secondaire peu fréquent selon la HAS. Dans une étude menée par Turkova et al :

- 10 sur 350(2,86 %) participants ont développé le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) Dans le groupe dolutégravir,
- Sur un total de 12 participants ayant développé un IRIS associé à la tuberculose, 11 ont été traités avec succès. Un participant du groupe dolutégravir, souffrant de malnutrition aiguë sévère probablement liée à la tuberculose, est décédé.[25]

Dans l'étude menée par van Lunzen et al : un enfant a présenté un **syndrome de reconstitution immunitaire inflammatoire (SRIS)** sur 42, lié à la tuberculose. Cela correspond à un taux de **2,38 %** (1/42). Cet événement s'est résolu au cours de l'étude, sans complications majeures.[31]

Dans notre série, aucun patient n'a présenté le SRIS.

**Tableau IV: Comparaison de la fréquence de l'IRIS entre différentes études.**

<b>L'étude</b>	<b>Nombre</b>	<b>IRIS en %</b>
Turkova et al	10 sur 350	2,86%
Van lunzen et al	1 sur 42	2,38%
Notre série	-	-

## **2. Les effets neuropsychiatriques :**

La barrière hémato-encéphalique (BHE) offre une protection essentielle contre l'invasion des agents pathogènes, y compris les médicaments.

La glycoprotéine P (PGP) est un transporteur transmembranaire, qui se trouve dans des organes importants comme le cerveau, le placenta, le foie, l'intestin et les reins, où elle intervient dans la distribution et l'élimination des médicaments dans l'organisme. La PGP est également présente dans les cellules endothéliales des capillaires, où elle forme des barrières protectrices, comme celles entre le sang et le cerveau (BHE).

Des études montrent que lorsque le DTG entre dans les cellules endothéliales, il est rapidement renvoyé dans le sang par la PGP. Cependant, l'infection par le VIH perturbe la barrière hémato-encéphalique, ce qui altère le fonctionnement de la PGP et permet à des médicaments, y compris le DTG, de pénétrer plus facilement dans le cerveau. Cela peut entraîner une augmentation des effets indésirables, tels que **l'insomnie, céphalées, cauchemars et dépression.**

Dans l'étude ODYSSEY menée par Turkova et al., sur un total de **350 enfants** traités par DTG, **15** (soit **4,29 %**) ont développé un ou plusieurs effets secondaires neuropsychiatriques. Les effets observés incluaient principalement la **dépression**, les **idées suicidaires**, l'**insomnie**, ainsi que des **céphalées**.<sup>[32]</sup>

Brooks et al. ont rapporté qu'à la semaine 24 de l'étude IMPAACT, un enfant sur 50 (soit 2 %) a présenté des cauchemars 4 jours après le début du traitement par DTG, avec une résolution 4 semaines plus tard.<sup>[33]</sup>

Dans l'étude IMPAACT P1093 menée par Viani et al, les effets secondaires neurologiques rapportés à 48 semaines incluaient des céphalées chez 6 patients sur 23 (soit 26 %) et des vertiges chez 4 patients (17 %).<sup>[34]</sup>

Dans une étude menée par Capetti et al., 3 patients sur 4 n'avaient plus d'insomnie après avoir remplacé la prise du traitement le soir par une prise le matin.<sup>[35]</sup>

Dans notre série, les effets neuropsychiatriques concernaient 5 enfants (soit 20 %), les céphalées et les vertiges étant les plus fréquents, avec un taux de 8 % chacun.

Par ailleurs, les crises convulsives observées chez une patiente (4 %) sont probablement séquellaires de sa méningite cryptococcique, ce qui pourrait expliquer ces événements neurologiques sans les attribuer directement au DTG.

De plus, un enfant qui a présenté deux effets secondaires, à savoir l'insomnie et les vertiges, présente également des séquelles d'encéphalopathie liée au VIH.

En effet, l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique (BHE) par le VIH, perturbant la fonction de la glycoprotéine P, pourrait favoriser l'accumulation de DTG dans le cerveau, entraînant ces effets secondaires neuropsychiatriques.

**Tableau V: comparaison des ES neuropsychiatriques entre différente étude.**

L'étude	Taux
Turkova et al (ODESSEY) [32]	4,29%
Brooks et al (IMPAACT) [33]	2%
Viani et al (IMPAACT) [34]	20%
Notre série	16%

Les résultats de notre série et de l'étude de Viani et al. montrent des similitudes, avec un taux d'effets secondaires neuropsychiatriques de 16 % dans notre série et de 20 % chez Viani et al. Les deux études présentent également des échantillons de taille comparable, avec 25 patients dans notre série et 23 chez Viani et al.

. En revanche, les études de **Turkova et al.** (3,43 %) et de **Brooks et al.** (2 %) rapportent des taux significativement plus bas.

### **3. Effets gastro-intestinaux :**

Les divers effets indésirables digestifs liés au DTG sont les nausées, diarrhées, douleurs abdominales, météorisme et vomissements. Leur survenue suit généralement les premiers jours ou premières semaines suivant l'introduction du traitement. Leur évolution est dans la plupart des cas bénigne, et n'évolue que rarement vers des situations extrêmes nécessitant l'arrêt du traitement.

Dans l'étude IMPAACT P1093 menée par Viani et al. les effets secondaires gastro-intestinaux rapportés à 48 semaines étaient les suivants : 8 patients sur 23 (soit 35 %) ont présenté de la diarrhée, 5 patients (21 %) ont rapporté des douleurs abdominales, et 3 patients (13 %) ont souffert de nausées.[36]

Dans une étude menée par Hurbans et Naidoo dans l'Afrique du sud, 80 patients sur 460 ont présenté des effets secondaires digestifs (17%).[37]

Dans une étude menée par Abo et al, 1 patient sur 29 soit (3,4%) a présenté des douleurs abdominales et les nausées résolues sans arrêt du traitement.[38]

Dans notre série, les effets secondaires gastro-intestinaux ont été observés chez 4 patients (soit 16 %) : les nausées et le météorisme étaient les plus fréquents, avec un pourcentage de 8 % chacun.

**Tableau VI: tableau comparatif du pourcentage des ES gastro-intestinaux des différentes études.**

L'étude	Taux
Viani et al (IMPAACT) [36]	34%
Hurbans et Naidoo (l'Afrique du sud) [37]	17%
Abo et al [38]	3,4%
Notre série	16%

**Tableau VII: Comparaison des effets secondaires gastro-intestinaux rapportés dans différentes études.**

L'étude	ES	Taux
Viani et al [36]	Nausées	13%
	Vomissements	-
	Diarrhée	35 %
	Douleurs abdominale	21 %
	Météorisme	-
Abo et al [38]	Nausées	3,4%
	Vomissements	-
	Diarrhée	-
	Douleurs abdominale	3,4%
	Météorisme	-
Notre série	Nausées	8%
	Vomissements	-
	Diarrhée	4%
	Douleurs abdominale	4%
	Météorisme	8%

Les effets secondaires gastro-intestinaux varient selon les études, et les résultats de notre série se situent dans une fourchette similaire à celle rapportée par Hurbans et Naidoo (16 % contre 17 %), ce qui peut refléter une certaine cohérence entre les populations étudiées.

Toutefois, certaines études, telles que celles de Viani et al. Et Abo et al., présentent des prévalences plus ou moins élevées. Ces différences peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, notamment la taille des échantillons, l'âge des enfants (dans notre série, la majorité des participants sont des enfants plus âgés) et la durée du suivi.

Il convient également de noter que les effets gastro-intestinaux sont souvent précoces, survenant quelques jours après le début du traitement, alors que dans notre série, les participants avaient commencé leur traitement bien avant l'évaluation des effets secondaires.

#### **4. Les effets rénaux :**

La créatinine augmente généralement au cours des deux premières semaines suivant le début du traitement par le DTG, puis revient à des niveaux basaux d'ici 48 semaines. Cette augmentation de la créatinine est attribuée à l'inhibition puissante par le DTG du transporteur cationique organique humain (OCT2), qui empêche la sécrétion de créatinine par les tubules rénaux proximaux sans affecter la filtration glomérulaire.

Brooks et al, ont rapporté qu'à la semaine 24 de l'étude IMPAACT, 10 enfants sur 50 (soit 20%) présentaient une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et quatre (7%) une augmentation de la créatinine sérique. Ces effets se sont résolus au cours du suivie. [33]

Dans notre série le bilan rénal était normal chez tous les patients.

## **5. Effets du Dolutégravir sur le volume corpusculaire moyen, vitamine B12 et folate :**

Dans une sous-étude de l'essai ODYSSEY, Barlow-Mosha et al. ont évalué l'effet du DTG sur le volume corpusculaire moyen (VCM), la vitamine B12 et le folate chez 226 enfants recrutés en Ouganda. Cette étude a été motivée par les résultats préoccupants d'une vaste étude de surveillance menée au Botswana, qui a mis en lumière un potentiel effet du DTG sur les anomalies du tube neural.[39]

L'un des mécanismes par lesquels les médicaments peuvent contribuer aux anomalies du tube neural et à d'autres défauts tératogènes est l'interférence avec le transport du folate ou son métabolisme. [40]

La vitamine B12 est une composante essentielle du métabolisme à un carbone de l'acide folique, responsable de la synthèse des composants puriques et pyrimidiques de l'ADN et de la donation de groupes méthyl à diverses méthyltransférases. Ces processus sont cruciaux pour le développement embryonnaire et fœtal. Une carence en folates et/ou en vitamine B12 peut entraîner une perturbation de la synthèse de l'ADN, ce qui bloque la division des globules rouges, favorisant ainsi l'augmentation de leur volume cellulaire. Un MCV élevé peut donc être un indicateur d'une carence en folates ou en vitamine B12.[41]

Les principaux points de discussion de cette sous-étude sont les suivants :

### **Augmentation du folate :**

- Les enfants sous traitement à base de dolutégravir ont montré des niveaux de folate plasmatiques et RBC plus élevés par rapport au groupe sous traitement standard (SOC). Cette augmentation pourrait être due à une interaction avec les transporteurs de folate ou à une augmentation de l'absorption intestinale. Le mécanisme exact reste cependant incertain.

**Impact sur la vitamine B12 et le volume corpusculaire moyen :**

- Aucun effet significatif du dolutégravir n'a été observé sur les niveaux de vitamine B12 ou sur le MCV au cours du suivi. Des différences dans les niveaux de MCV ont été observées en fonction de l'utilisation du zidovudine, indépendamment du traitement par dolutégravir.

**Impact sur le profil hématologique :**

- Les niveaux accrus de folate semblent indiquer un meilleur profil hématologique chez les enfants sous dolutégravir, avec un nombre inférieur d'enfants présentant des niveaux de folate en dessous de la normale. Ce constat est également soutenu par une légère augmentation des niveaux d'hémoglobine dans le groupe dolutégravir.

**Aucune carence en folate ou B12 :**

- Les résultats ont été rassurants quant au fait que le dolutégravir n'était pas associé à une carence en folate ou en vitamine B12 chez les enfants et adolescents.

**Recherches futures nécessaires :**

- Bien que l'étude ait démontré des niveaux plus élevés de folate, les implications cliniques de cette augmentation ne sont pas encore claires. Des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement ces effets et leur impact sur la santé à long terme des enfants vivant avec le VIH.[42]

Dans notre série, **3 enfants (12 %)** ont présenté une anémie microcytaire hypochrome, tandis que **2 patients (8 %)** ont présenté une anémie normocytaire normochrome. Il est important de noter que des investigations supplémentaires pour déterminer l'origine de l'anémie normocytaire normochrome n'ont pas été réalisées.

L'anémie est fréquente chez les patients infectés par le VIH, touchant jusqu'à 60-80 % des personnes en phase avancée de la maladie, en raison du VIH lui-même, des infections opportunistes, des malignités, et des médicaments antirétroviraux (ART). Les inhibiteurs



nucléosidiques de la transcriptase inverse (tels que la zidovudine et la lamivudine) et les inhibiteurs de la protéase (comme l'indinavir) sont des causes bien établies d'anémie.

Le DTG a des effets indésirables multiples, mais jusqu'à présent, l'anémie n'a pas été décrite comme un effet indésirable des inhibiteurs de l'intégrase.

Une revue récente de la littérature a rapporté 24 cas de syndromes myélodysplasiques (SMD) secondaires au VIH et/ou aux ART, mais le DTG n'a jamais été directement impliqué dans l'apparition de cytopénie ou de SMD.[43]

## **6. Effets hépatobiliaires :**

Le mécanisme par lequel le dolutégravir pourrait causer des lésions hépatiques n'est pas encore bien compris. Le dolutégravir est métabolisé par le foie, principalement via la glucuronidation, avant d'être éliminé dans les selles et les urines. Il a peu ou pas d'impact sur les enzymes du cytochrome P450, responsables du métabolisme de nombreux médicaments.

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale. Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement.

Des élévations des tests de la fonction hépatique compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été observées chez certains sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté.[44]

Les effets secondaires hépatiques associés au DTG : élévations transitoires des transaminases, moins fréquemment élévations de bilirubines. Rarement les hépatites et l'insuffisance hépatique.

### **6.1. Élévation des transaminases :**

Augmentation de l'ASAT (5 fois la valeur normale), possiblement attribuées au DTG. Ces observations sont principalement expliquées par l'inclusion de participants co-infectés par l'hépatite B et/ou l'hépatite C, qui souffrent du syndrome de reconstruction immunitaire (IRIS) attribué à la puissance du DTG.

Dans l'étude menée par Abo et al, 1 patients sur 29 soit (3,4%) présentait une élévation transitoire des transaminases, n'a pas conduit à l'arrêt du traitement.[38]

Brooks et al. ont rapporté qu'à la semaine 24 de l'étude IMPAACT, Deux participants sur 50 (soit 4%) ont présenté une augmentation de l'alanine aminotransférase.[33]

Dans notre série, deux patients ont présenté une élévation des transaminases à 3 fois la valeur normale soit 8%, 4 semaines après le début du traitement.

**Tableau VIII: tableau comparatif des ES hépatiques.**

<b>L'étude</b>	<b>Taux</b>
Abo et al [38]	3,4%
Brooks et al [33]	4%
Notre série	8%

Nos résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans les études de Abo et al. et Brooks et al. Suggérant que l'élévation des transaminases est un effet secondaire rare mais attendu chez les enfants sous traitement par DTG.

Il est important de souligner que dans tous les cas, ces augmentations des enzymes hépatiques étaient transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement, reflétant une bonne tolérance globale du médicament.

Cependant, une surveillance continue des paramètres hépatiques reste recommandée, notamment dans les premières semaines suivant l'initiation du traitement, pour assurer une gestion adéquate et prévenir des complications plus graves.

### **6.2. Insuffisance hépatique :**

Wang et al, ont rapporté un cas (case report) à propos une femme africaine dans les vingtaines, atteinte du VIH-1 depuis cinq ans, qui a présenté une dysfonction hépatique progressive sur une période de trois mois après avoir commencé le DTG (Triumeq).

Son bilan hépatique initial était normal, mais une légère élévation des transaminases a été détectée quatre semaines après le début du traitement, atteignant 303 UI/mL après dix semaines. Malgré l'arrêt du Triumeq et le retour à son ancien traitement (Truvada et raltegravir), son bilan hépatique a continué de se détériorer, avec des taux d'ALAT atteignant 1636 UI/mL deux semaines plus tard. Elle a ensuite été hospitalisée (tableau de nausée et ictère), présentant un taux de bilirubine de 124 mmol/L, une phosphatase alcaline de 131 UI/L, une aspartate aminotransférase (ASAT) de 1198 UI/L et un INR de 2,14.

Un dépistage systématique des causes possibles de l'atteinte hépatique, notamment des tests sérologiques et viraux (HVB, HVC, HVE, CMV, HSV et les auto-anticorps étaient), n'a révélé aucune anomalie significative (sauf des immunoglobulines sériques élevées non spécifique).

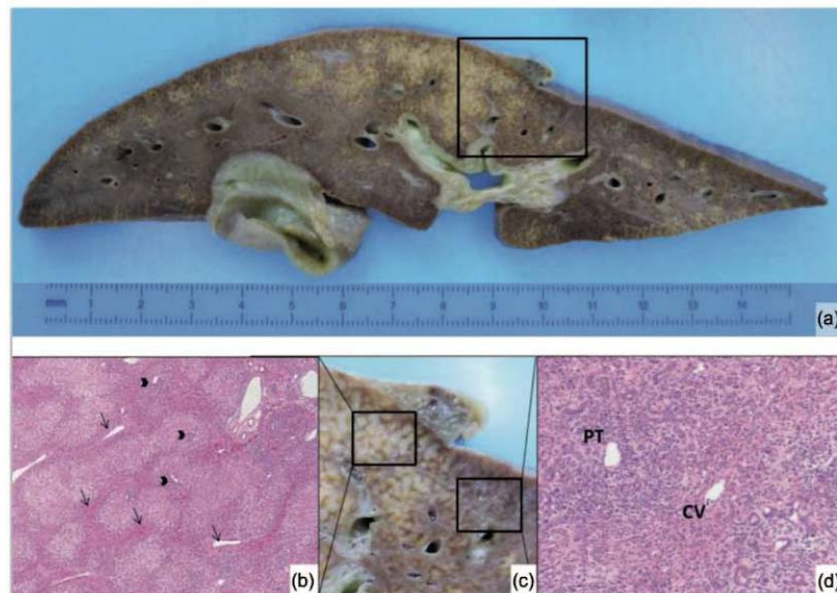
L'imagerie a montré une architecture hépatique normale sans signes de maladie chronique, et la biopsie hépatique a révélé des signes de nécrose hépatocellulaire, cohérents avec une lésion hépatique induite par un médicament (DILI)(figure2).

Après la transplantation, la patiente a eu une récupération post-opératoire standard avec un seul épisode de rejet modéré, traité avec une intensification du traitement immunosuppresseur. Elle a été renvoyée de l'hôpital 14 jours après la transplantation et reste en

bonne santé un an plus tard, avec une fonction hépatique normale et une charge virale indétectable.[45]

Lee et al., dans une étude réalisée aux États-Unis, ont montré que l'utilisation de la N-acétylcystéine peut être envisagée. Elle a également démontré une amélioration de la survie sans transplantation dans les cas d'insuffisance hépatique aiguë non liés au paracétamol.[46]

L'utilisation de la N-acétylcystéine dans ce cas n'a pas été efficace, malgré son administration, l'état de la patiente s'est détérioré, nécessitant une transplantation hépatique d'urgence.



(a) Representative macroscopic section of the explanted liver, with gallbladder. Most of the parenchyma is collapsed (dark areas), with scant map-like areas of residual parenchyma (yellowish areas). The inset (c) shows an approximation of a map-like area and the interface with the collapsed liver. (b) Area of residual parenchyma with vague nodular appearance (H&E). The nodules are composed of regenerative hepatocytes. The areas in between represent confluent and bridging necrosis around central hepatic venules (arrows). Portal areas are within the regenerative nodules (arrowheads). (d) Representative histologic findings at the collapsed areas. CT: central hepatic venule; PT:portal tract.

**Figure 25: image macroscopique et histologique (DILI)**

À ce jour, aucun cas similaire d'insuffisance hépatique aiguë induite par le DTG n'a été constaté chez l'enfant dans la littérature médicale disponible.

### **6.3. Élévation de bilirubine :**

Dans l'étude Impaact P1093 : un enfant a présenté une hyperbilirubinémie de grade 3.

Dans notre série, le seul effet indésirable observé a été une augmentation des transaminases. Aucun signe d'insuffisance hépatique n'a été rapporté, et les autres marqueurs, tels que la bilirubine et les enzymes de cholestase, sont restés dans les limites normales. Ces résultats indiquent une atteinte hépatique limitée, sans impact clinique majeur, soulignant ainsi la bonne tolérance du traitement dans notre série.

## **7. Effets dermatologiques :**

Les manifestations dermatologiques font parties des ES les plus fréquentes liés aux ARV. Cependant les PVVIH présentent un risque accru de développer des réactions cutanées immuno-médiées. Ces toxidermies peuvent varier de réactions graves et potentiellement mortelles à des effets plus bénins.[47]

Les facteurs de risque connus des réactions indésirables aux ARV chez les enfants: antécédent de réaction indésirable médicamenteuse, âge extrême, l'insuffisance rénale ou hépatique, la polymédication, le sexe féminin, le polymorphisme génétique, l'utilisation d'anesthésiques généraux, l'usage de médicaments hors AMM (off-label), un statut de métaboliseur lent (acétylation lente), une carence relative en glutathion, ainsi qu'un nombre de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> ou supérieur à 25 cellules/mm<sup>3</sup>. [48]

Les manifestations cutanées les plus rencontrées chez les enfants sous DTG sont : le prurit, éruption cutané (Rush)

Dans l'étude Impaact P1093 : 1 prurit de grade 3 associé à un rash de grade 2 et 1 éruption de grade 3 associée à une hyperbilirubinémie de grade 3.

Dans notre série, aucun effet secondaire dermatologique n'a été observé. Cependant, les résultats de l'étude IMPAACT P1093 indiquent la survenue de quelques événements dermatologiques notables.

Cette absence d'effets dermatologiques notés dans notre étude constitue un point positif, renforçant l'idée que le dolutégravir est généralement bien toléré chez les enfants, tout en rappelant que certains effets secondaires rares mais graves peuvent survenir et doivent être rapidement identifiés.

Ces effets indésirables, bien que peu fréquents, soulignent l'importance d'une surveillance clinique attentive, notamment au début du traitement par dolutégravir, surtout chez les populations pédiatriques.

## **8. Effets musculosquelettiques :**

Les effets musculosquelettiques les plus rencontrés étaient : les myalgies, l'élévation asymptomatique de CPK, les arthralgies et avec un incidence moins fréquent les dorsalgies. Ces effets secondaires n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement dans la plupart des cas.[49]

Le mécanisme de la toxicité musculaire pendant la thérapie antirétrovirale (ART) est mal compris. Bien que le VIH lui-même puisse provoquer une polymyosite, le zidovudine (traitement souvent associé avec le DTG) est connu pour causer une myopathie réversible due à sa toxicité mitochondriale. À l'examen microscopique, cette myopathie se caractérise par la présence de fibres rouges déchiquetées et la formation de corps cytoplasmiques.[50]

Dans les essais cliniques du DTG, menés par Curtis et al, des élévations asymptomatiques de la CPK ont été observées chez environ 5 % des patients naïfs de traitement et 2 % des patients expérimentés.[49]

Dans l'étude menée par Viani et al, des douleurs aux extrémités ont été observées chez 6 patients sur 23 (soit 26 %), des arthralgies chez 3 patients (13 %), et des douleurs dorsales chez 3 patients (13 %). [36]

Dans notre série, nous n'avons pas observé de myalgies, d'arthralgies, ni d'élévation des CPK.

**Tableau IX: Tableau comparatif des effets secondaires musculosquelettiques entre différentes études.**

<b>L'étude</b>	<b>Taux %</b>
Viani et al	26%
Curtis et al	7%
Notre étude	-

## **9. Effets métaboliques :**

### **9.1. Prise de poids :**

Des mécanismes ont été proposés pour expliquer la prise de poids liée aux inhibiteurs de l'intégrase (INI), bien que les données actuelles restent peu convaincantes. Quelques données limitées et subjectives suggèrent que le dolutégravir augmente la sensation de faim et, chez les macaques, il a été observé une baisse des niveaux de leptine, une hormone régulant l'appétit.

Le dolutégravir pourrait aussi augmenter la capacité à extraire de l'énergie des aliments et des changements dans la régulation du glucose et probablement de l'appétit ont été notés.

Des études controversées ont exploré l'impact du dolutégravir sur le récepteur de la mélanocortine-4, impliqué dans la régulation de l'appétit, où il a été constaté que le dolutégravir peut affecter la capacité de liaison de ce récepteur.

Plusieurs études ont aussi montré des effets pro-fibrotiques et d'autres impacts cellulaires sur les adipocytes (cellules graisseuses) par différents INI, aussi bien chez les patients vivant avec le VIH que ceux qui n'en sont pas atteints. Une étude a démontré une dysfonction mitochondriale avec le dolutégravir ou l'elvitégravir, en comparaison avec les inhibiteurs de protéase (IP) ou les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Des facteurs cliniques prédictifs de la prise de poids ont été observés, tels qu'un faible taux de CD4+ au départ, une charge virale élevée au départ, l'absence de consommation de drogues injectables, le sexe féminin, et l'appartenance à la race noire.[51]

Dans l'étude ODYSSEY les résultats montrent que les enfants traités avec DTG ont connu des gains supplémentaires modestes en poids, taille et indice de masse corporelle (IMC) par rapport à ceux sous (standard of care) SOC, avec une augmentation moyenne de 1 kg en poids et de 0,8 cm en taille après 96 semaines. Cependant, les différences entre les groupes se sont stabilisées au fil du temps. L'étude a également révélé que peu d'enfants sont devenus nouvellement en surpoids ou obèses, avec seulement 4 % des participants atteignant ces catégories à la fin de l'étude. En conclusion, le traitement par DTG n'a pas été associé à une prise de poids excessive chez les enfants et adolescents.[52]

Dans une étude menée par Martyn Dickens et al, plus de 50 % des participants (13 sur 25) ont présenté une augmentation de l'IMC supérieure à celle attendue en fonction des courbes de référence de l'OMS pour les enfants et adolescents. L'augmentation de l'IMC observée variait de 0,2 à 1,8 kg/m<sup>2</sup>, avec une augmentation médiane de 0,5 kg/m<sup>2</sup> sur 8 mois.

Deux (soit 8%) participants ont présenté une prise de poids excessive, avec un gain de 2,4 kg et 2,5 kg respectivement. Bien que certains participants aient connu une prise de poids notable, la réponse au DTG semble être variable, avec certains patients perdant même du poids. Cela souligne l'importance de surveiller les effets du traitement sur le poids chez les enfants.[53]

Dans notre série, les résultats concernant le poids, la taille et l'IMC étaient les suivants :

La majorité de nos participants avaient une taille, un poids ou un IMC inférieurs ou dans la moyenne. Plus précisément, 64 % des patients présentaient une taille inférieure à la moyenne, tandis que 24 % étaient dans la moyenne et 12 % au-dessus. Concernant le poids, 44 % étaient inférieurs à la moyenne, 40 % dans la moyenne et 16 % supérieurs. Un enfant ayant un poids



supérieur à la moyenne était sous corticothérapie prolongée, ce qui est probablement non lié au traitement par Dolutégravir (DTG).

Il est à noter que la majorité des patients ont pris du poids au cours du traitement, car ils étaient en insuffisance pondérale avant de commencer le DTG.

**Tableau X: Comparaison de la fréquence de surpoids entre différentes études.**

L'étude	Surpoids en %
ODYSSEY	4%
Martyn et al	8%
Notre étude	8%

### **9.2. Le profil lipidique :**

Dans l'étude IMPAACT. À la semaine 24, la médiane du cholestérol total était de 3,91 (3,55, 4,64) mmol/L, HDL était de 1,26 (1,09, 1,54) mmol/L, LDL était de 2,25 (1,81, 2,63) mmol/L et les niveaux de triglycérides étaient de 1,00 (0,69, 1,27) mmol/L parmi tous les groupes de poids. Selon Brooks et al., il y a eu une diminution générale de tous les types de cholestérol du début de l'étude jusqu'à la semaine 24.[33]

Dans l'étude ODYSSEY, les résultats concordent avec ceux de l'étude IMPAACT. Les participants du groupe DTG présentaient de meilleurs profils lipidiques aux semaines 48 et 96 par rapport au groupe de soins standards, en particulier pour le taux de cholestérol LDL, contrairement aux études menées chez les adultes.[54]

Dans notre série, y'avait aucun cas de dyslipidémie.

### **9.3. Hyperglycémie :**

Le DTG, en tant qu'inhibiteur de l'intégrase, se lie aux ions magnésium pour empêcher le virus de s'intégrer dans l'ADN de l'hôte.

Cependant, en chélatant le magnésium, le DTG pourrait interférer avec le rôle du magnésium dans la régulation de l'insuline, un processus essentiel pour le métabolisme du glucose.

Cette réduction du magnésium disponible pourrait donc entraîner une résistance à l'insuline, conduisant à des niveaux de glucose élevés dans le sang, un effet secondaire observé chez certains patients sous DTG.[55]

Dans l'étude sur les enfants et adolescents sous dolutégravir, parmi les 240 participants, 49 ont été identifiés avec une hyperglycémie. Parmi ces 49 cas :

- 47 enfants (soit 19,6 % du total) présentaient un état de prédiabète (HbA1c de 5,7 % à 6,4 %).
- 2 enfants (soit 0,8 % du total) avaient des niveaux correspondant à un diabète (HbA1c supérieur à 6,5 %).[56]

Cet article est une prépublication et n'a pas été évalué. Il présente de nouvelles recherches médicales qui n'ont pas encore été validées et ne doit donc pas être utilisé pour orienter la pratique clinique.

Les études ODYSSEY et IMPAACT, ainsi que notre série de cas, n'ont trouvé aucun cas de diabète ni de prédiabète.

## **10. Effets généraux :**

### **10.1. Asthénie :**

Dans notre série (8 %) ont rapporté de l'asthénie.

L'asthénie est un effet secondaire bien documenté (DTG) chez les adultes comme chez les enfants. Dans les populations pédiatriques, elle peut se manifester par une fatigue générale ou une sensation de faiblesse au cours du traitement.

Les études et les informations pharmacologiques rapportent régulièrement que la fatigue, y compris l'asthénie, est un événement indésirable fréquent, survenant chez jusqu'à 10 % des patients prenant du DTG.[57,58]

Cependant, il convient de noter que ces symptômes sont généralement considérés comme gérables et sont moins fréquents que d'autres effets indésirables tels que les problèmes

gastro-intestinaux ou neuropsychiatriques. L'apparition de l'asthénie chez les enfants traités par DTG a été signalée, mais elle nécessite souvent une évaluation minutieuse pour écarter d'autres causes sous-jacentes, en particulier chez les patients souffrant de pathologies complexes ou recevant des thérapies multiples.[57]

#### **10.2. Anorexie :**

Dans l'étude IMPAACT P1093 menée par Viani et al, une diminution de l'appétit a été rapportée chez 7 patients sur 23, soit 30 %.[34]

Alors que dans notre série 2 enfants ont présenté de l'anorexie (soit 8%)

## V. Limites de notre étude :

- Le nombre d'échantillons est restreint, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats.
- Le nombre de patients naïfs du TARV est réduit.
- Absence des tests de recherche des mutations génétiques de résistance.
- Le faible nombre de patients ayant déjà présenté des effets indésirables liés au DTG suggère un problème de sous-déclaration de ces effets, possiblement lié au manque de connaissances des parents concernant les effets indésirables du DTG.
- Les rendez-vous espacés des patients ne permettent pas un suivi optimal des effets secondaires, notamment des effets transitoires.

## **VI. Les recommandations de l'OMS (mise à jour 2021)[59] :**

### **1. Préparer les enfants vivant avec le VIH à la thérapie antirétrovirale.**

Avant de commencer un traitement antirétroviral (TAR), les prestataires de soins de santé doivent entamer une discussion détaillée sur la volonté et la préparation de la personne à commencer le TAR, le choix du schéma thérapeutique d'antirétroviraux (ARV), la posologie, les horaires, les bénéfices probables, les effets indésirables possibles ainsi que les visites de suivi et de surveillance nécessaires. Pour les enfants vivant avec le VIH, cette conversation doit impliquer directement le soignant et inclure une discussion sur la divulgation de leur statut sérologique.

Toute comorbidité et/ou prise médicamenteuse doivent toujours être prises en considération avant de commencer un TAR. Afin d'évaluer les possibles interactions, contre-indications ou ajustements de dose.

Le taux CD4 doit être effectué au début du TAR pour déterminer si la personne présente un stade avancé de la maladie, mais ce bilan ne doit pas retarder l'initiation d'ARV. [60]

### **2. À quoi s'attendre au cours des premiers mois de TAR.**

Bien que le traitement antirétroviral (TAR) soit un engagement à vie, les premiers mois sont particulièrement importants. On s'attend à une amélioration clinique et immunitaire ainsi qu'à une suppression des charges virales lorsque les individus respectent leur traitement.

Cependant, des infections opportunistes et/ou un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire peut survenir, ainsi que des réactions indésirables précoces au médicament, comme une hypersensibilité.

Le TAR réduit considérablement la mortalité globale, mais la mortalité est plus élevée au cours des trois premiers mois de traitement chez les personnes présentant un stade avancé de la

maladie ou immunodéficience sévère (très faible nombre de cellules CD4) ainsi que des co-infections et/ou des comorbidités, une hémoglobine très basse, un indice de masse corporelle faible ou une malnutrition sévère. Une mauvaise observance pendant cette période est également associée à un risque d'échec précoce du traitement et au développement de résistances médicamenteuses.

Plusieurs examens complémentaires sont recommandés durant les premiers mois suivant le diagnostic afin de confirmer la maladie, d'évaluer la profondeur de l'immunodépression, et de dépister les infections opportunistes, les co-infections, ainsi que les comorbidités.

**Tableau XI: examens complémentaires recommandés pour le diagnostique et approches pour le dépistage des co-infections et des maladies non transmissibles[61]**

Phase of HIV management	Recommended	Desirable (if feasible)
<b>HIV diagnosis and ART initiation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV testing (serology for adults and children 18 months or older; infant diagnosis for HIV in children younger than 18 months) in accordance with WHO recommendations</li> <li>• CD4 cell count for identifying advanced HIV disease</li> <li>• Age-appropriate TB symptom screening</li> <li>• Cryptococcal antigen for adults and adolescents if CD4 cell count <math>\leq 200</math> cells/mm<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV (hepatitis B serum antigen) serology</li> <li>• HCV serology, screening for sexually transmitted infections for adults</li> <li>• Assessment for major noncommunicable chronic diseases and comorbidities (see Chapter 6)</li> <li>• Haemoglobin test if starting AZT</li> <li>• Serum creatinine and estimated glomerular filtration rate for starting TDF</li> </ul>

### 3. À quel moment faut-il commencer le traitement antirétroviral (TARV) ?

#### Recommendations (2016)

ART should be initiated for all people living with HIV regardless of WHO clinical stage and at any CD4 cell count.

- **Adults** (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*)
- **Pregnant and breastfeeding women** (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*)
- **Adolescents** (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)
- **Children living with HIV one year old to less than 10 years old** (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)
- **Infants diagnosed in the first year of life** (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*).

Source: *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – second edition (3).*

**Figure 26: À quel moment faut-il commencer le TARV[61]**

Certains co-infections et infections opportunistes nécessitent de reporter le TARV, le tableau ci-dessous résume les délais d'administration de TARV en fonction de l'infection associée :

**Tableau XII: À quel moment faut-il commencer le TARV en fonction des infections opportunistes[61]**

<b>Population or clinical status</b>	<b>Timing of ART initiation</b>
<b>Adults, adolescents and children living with HIV with no signs and symptoms of TB</b>	Rapid ART initiation on the same day should be offered to all people living with HIV following a confirmed HIV diagnosis and clinical assessment.
<b>Adults, adolescents and children living with HIV with suspected TB</b>	Rapid ART initiation should be offered to all people living with HIV following a confirmed HIV diagnosis and clinical assessment and to people living with HIV with signs and symptoms suggesting TB. Except for central nervous system disease (meningitis), initiate ART while rapidly investigating for TB, with close follow-up within seven days to initiate TB treatment if TB is confirmed.
<b>Adults, adolescents and children being treated for HIV-associated TB</b>	ART should be started as soon as possible within two weeks of initiating TB treatment, regardless of CD4 cell count, among people living with HIV.
<b>Adults, adolescents and children being treated for HIV-associated TB meningitis (either clinically or with a confirmed laboratory test)</b>	ART should be delayed at least four weeks (and initiated within eight weeks) after treatment for TB meningitis is initiated. Corticosteroids should be considered adjuvant treatment for TB meningitis.
<b>People living with HIV who are already diagnosed with TB but not receiving ART or treatment for TB</b>	TB treatment should be initiated first, followed by ART as soon as possible within the first two weeks of treatment.
<b>People living with HIV with cryptococcal meningitis</b>	Immediate ART initiation is not recommended for adults, adolescents and children living with HIV who have cryptococcal meningitis because of the risk of increased mortality and should be deferred by 4–6 weeks from the initiation of antifungal treatment. Thus, ART should be initiated between 4–6 weeks after undergoing antifungal treatment.
<b>People living with HIV with histoplasmosis infection</b>	ART should be initiated as soon as possible among people with disseminated histoplasmosis for whom central nervous system involvement is not suspected or proven.



#### 4. Traitement antirétroviral (TARV) de première ligne préférés et alternatifs pour les adultes, les adolescents, les enfants et les nouveau-nés :

Populations	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG <sup>a,b</sup>	TDF + 3TC + EFV 400 mg <sup>b</sup>	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg <sup>b</sup> AZT + 3TC + EFV 600 mg <sup>b</sup> TDF + 3TC (or FTC) + PI/r <sup>b</sup> TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF <sup>c</sup> + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG <sup>a</sup> TDF + 3TC (or FTC) + PI/r <sup>b</sup>
Children	ABC + 3TC + DTG <sup>d</sup>	ABC + 3TC + LPV/r TAF <sup>e</sup> + 3TC (or FTC) + DTG	ABC + 3TC + EFV (or NVP) ABC + 3TC + RAL <sup>f</sup> AZT + 3TC + EFV <sup>g</sup> (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates	AZT (or ABC) + 3TC + RAL <sup>h</sup>	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r <sup>i</sup>

**Figure 27:** ARV de 1<sup>ère</sup> ligne et alternative[59]

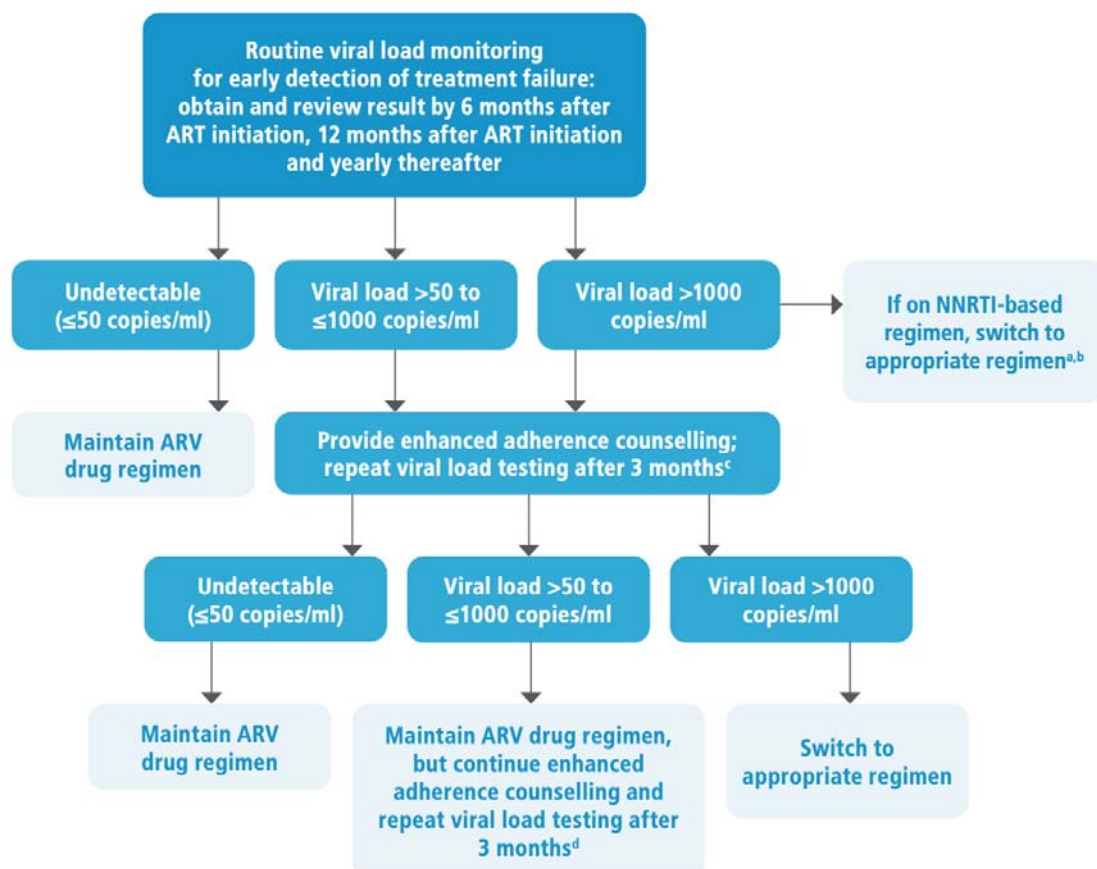
- **Recommandations posologiques en pédiatrie pour les comprimés dispersibles :**

**Tableau XIII: les posologies recommandées par rapport au poids selon la HAS[30]**

Poids corporel (kg)	Dose
de 3 à moins de 6	5 mg une fois par jour
de 6 à moins de 10	
< 6 mois	10 mg une fois par jour
≥ 6 mois	15 mg une fois par jour
de 10 à moins de 14	20 mg une fois par jour
de 14 à moins de 20	25 mg une fois par jour
20 ou plus	30 mg une fois par jour

## 5. Surveillance du traitement antirétroviral :

Comparé au suivi clinique ou immunologique, le test de charge virale fournit une évaluation plus précoce et plus fiable de l'échec thérapeutique et de la nécessité de passer de la première à la deuxième ligne de traitement, réduisant ainsi l'accumulation de mutations de résistance aux médicaments et améliorant les résultats cliniques.[62]



**Figure 28:** Treatment monitoring algorithm updated in 2021 [59].

Failure	Definition	Comments
<b>Clinical failure</b>	<p><b>Adults and adolescents</b> New or recurrent clinical event indicating severe immunodeficiency (WHO clinical stage 4 condition<sup>a</sup>) after six months of effective treatment</p> <p><b>Children</b> New or recurrent clinical event indicating advanced or severe immunodeficiency (WHO clinical stage 3 and 4 clinical condition except for TB) after six months of effective treatment</p>	<p>The condition must be differentiated from immune reconstitution inflammatory syndrome occurring after initiating ART</p> <p>For adults, certain WHO clinical stage 3 conditions (pulmonary TB and severe bacterial infections) may also indicate treatment failure<sup>a</sup></p>
<b>Immunological failure</b>	<p><b>Adults and adolescents</b> CD4 count at 250 cells/mm<sup>3</sup> following clinical failure<sup>b</sup></p> <p>or</p> <p>Persistent CD4 cell count below 100 cells/mm<sup>3</sup></p>	<p>Without concomitant or recent infection to cause a transient decline in the CD4 cell count</p> <p>Current WHO clinical and immunological criteria have low sensitivity and positive predictive value for identifying individuals with virological failure. There is currently no proposed alternative definition of treatment failure and no validated alternative definition of immunological failure</p>
<b>Immunological failure</b>	<p><b>Children</b> <i>Younger than five years</i> Persistent CD4 cell count below 200 cells/mm<sup>3</sup></p> <p><i>Older than five years</i> Persistent CD4 cell count below 100 cells/mm<sup>3</sup></p>	
<b>Virological failure</b>	<p>Viral load above 1000 copies/mL based on two consecutive viral load measurements three months apart, with adherence support following the first viral load test. ART switch after first viral load &gt;1,000 copies/mL for those receiving NNRTI-based regimens</p>	<p>An individual must be taking ART for six months before it can be determined that a regimen has failed</p> <p>Individuals with viral load &gt; 50 to &lt; 1000 copies, maintain ARV regimen, enhance adherence counselling and repeat viral load testing after three months. Consider switch after second viral load &gt; 50 to &lt; 1000 copies/mL if people are on NNRTI-based ART</p>

**Figure 29:** WHO definitions of clinical, immunological and virological failure for the decision to switch ART regimens[61].

### **5.1. Moment optimal du premier test de charge virale :**

Un test de charge virale plus précoce a été envisagé en raison des préoccupations concernant les niveaux élevés de résistance aux médicaments NNRTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse).

Réaliser un premier test de charge virale un à trois mois après le début du traitement peut permettre d'identifier plus rapidement une mauvaise adhérence et/ou une résistance préexistante aux médicaments, ce qui pourrait nuire à la réponse au traitement, **par rapport au premier test actuellement recommandé à six mois après le début de l'ART.**

Cependant, un test plus précoce pourrait également entraîner un changement inutile vers des schémas de deuxième ligne.

**Pour les enfants, les données issues d'essais randomisés et d'études observationnelles suggèrent que les nourrissons et les enfants peuvent prendre plus de temps que les adultes pour atteindre une suppression virale.[63]**

Globalement, la première charge virale doit être mesurée à 6 mois, conformément aux recommandations actuelles.

### **5.2. Délais pour le test de charge virale de contrôle après un résultat élevé :**

L'algorithme actuel de charge virale recommande de **réaliser un deuxième test de charge virale 3 à 6 mois après un premier résultat élevé (>1000 copies/mL).**

Réaliser un test de contrôle avant six mois pourrait limiter l'accumulation supplémentaire de résistances aux médicaments, en particulier chez les patients sous schémas thérapeutiques à base d'INNTI.

**Réaliser le deuxième test de charge virale plus tôt, soit trois mois après un résultat élevé, pourrait ainsi permettre une action clinique plus rapide et prévenir la sélection supplémentaire de résistances aux médicaments ainsi que la transmission du virus résistant.**

Cependant, un test de charge virale effectué un mois après un premier résultat élevé pourrait surestimer l'échec du traitement et entraîner des changements de traitement inutiles.[64]

### **5.3. Changement immédiat de traitement (sur la base d'un seul test de charge virale) pour les patients sous INNTI.**

Cet élément n'a été pris en compte que pour les schémas thérapeutiques à base d'INNTI et non pour ceux à base de DTG ou d'inhibiteurs de protéase (IP).

Les principaux résultats de neuf enquêtes nationales sur la résistance acquise aux médicaments chez les adultes, mesurée après un seul résultat de charge virale élevée, ont montré que la prévalence de la résistance acquise aux INNTI variait de 50 % en Eswatini à 97 % en Ouganda, 12 mois après le début du traitement antirétroviral (TAR). De plus, la prévalence de la résistance acquise aux INNTI variait de 71 % au Nicaragua à 92 % au Sénégal, 48 mois ou plus après le début du TAR.[65-67]

### **5.4. Seuil d'échec thérapeutique :**

Une revue a identifié 31 études examinant la virémie de bas niveau chez les adultes sous traitement antirétroviral (TAR), dont 16 ont analysé l'échec virologique et/ou la progression de la maladie, huit ont évalué la résistance aux médicaments, et sept se sont concentrées sur la transmission du VIH.

La prévalence de la virémie de bas niveau rapportée par ces études varie entre 2,7 % et 26 %, selon différentes définitions. La virémie de bas niveau est généralement définie comme un ou plusieurs résultats de charge virale, pour une même personne, entre 50 et 1000 copies/ml, avec diverses plages de charge virale inférieures à 1000 copies/ml prises en compte.

Les études ont examiné la relation entre la virémie de bas niveau et un futur échec virologique, défini par une charge virale >500 copies/ml ou >1000 copies/ml après une période de virémie de bas niveau.

Les charges virales inférieures à 1000 copies/ml se sont révélées prédictives d'un futur échec virologique. Les charges virales comprises entre 50 et 200 copies/ml montrent une tendance à prédire un échec virologique futur. Les charges virales entre 200 et 500 copies/ml prédisent de manière significative l'échec virologique.

Huit études de cohorte ont examiné l'apparition de mutations associées à la résistance aux médicaments anti-VIH pendant des épisodes de virémie de bas niveau.

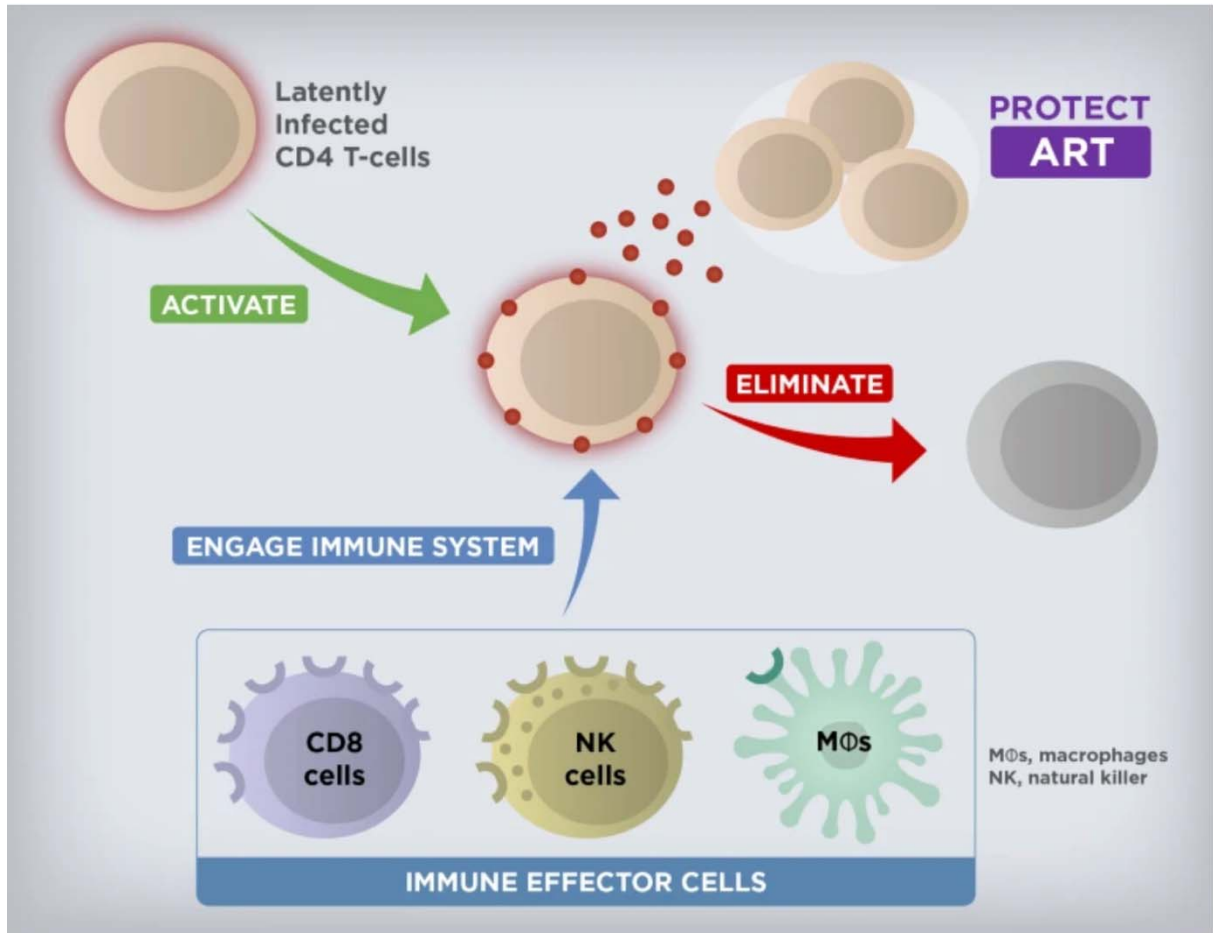
Toutes les études incluaient des individus ayant un historique de traitement avec des schémas à base d'INNTI et/ou d'inhibiteurs de protéase (IP), et trois d'entre elles incluaient également des patients sous l'inhibiteur d'intégrase raltegravir. Dans ces huit études, des charges virales détectables inférieures à 1000 copies/ml étaient associées au développement de nouvelles mutations de résistance aux médicaments, en comparant les résultats de génotypage de la résistance aux médicaments à l'état initial (pendant la suppression virale) avec ceux obtenus pendant ou après des épisodes de virémie de bas niveau.[68,69]

### Perspective de l'avenir :

Les traitements antiviraux (ARV) sont hautement efficaces pour traiter le VIH/Sida. Ils sont capables de réduire la charge virale jusqu'à des niveaux indétectables dans le sang, mais n'offrent pas de guérison et se heurtent à des problèmes de coût, d'adhérence et de stigmatisation sociale.[5]

Les nouvelles recherches se concentrent sur l'activation du système immunitaire lui-même pour cibler les cellules infectées, en particulier dans les réservoirs viraux situés dans les ganglions lymphatiques. Des études ont montré que les cellules immunitaires Natural Killer (NK) sont naturellement capables de contrôler l'infection chez certains singes, mais pas chez les humains. Cette observation a conduit les chercheurs à explorer des méthodes pour stimuler ces cellules NK dans les ganglions lymphatiques afin de réduire les réservoirs viraux. À l'Institut Pasteur, cette piste d'immunothérapie est activement étudiée, dans l'espoir de limiter la persistance du virus et d'améliorer le contrôle de l'infection sans dépendre exclusivement des traitements antirétroviraux (ARV).[5]

L'immunothérapie étudiée par les chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'université Emory a démontré que la maturation et la fonctionnalité accrue des cellules tueuses naturelles (NK) peuvent jouer un rôle important dans le contrôle du VIH. En associant un traitement antirétroviral (ARV) à deux cytokines (IL-21 et IFN $\alpha$ ), les chercheurs ont observé une meilleure élimination des cellules infectées, en particulier dans les ganglions lymphatiques, principaux réservoirs du virus. Cette approche a permis de prolonger le contrôle viral après l'arrêt des ARV, ce qui représente une avancée prometteuse vers une rémission du VIH sans dépendance continue aux traitements ARV.[70]



**Figure 30:** Stratégies pour éliminer les réservoirs du VIH.[71]



---

## *CONCLUSION*

---

À l'issue de notre étude portant sur l'efficacité et la sécurité du DTG, les données de la littérature suggéraient que le DTG constituait une option thérapeutique efficace, bien tolérée, et susceptible d'améliorer l'adhérence au traitement chez cette population pédiatrique. Nos résultats étaient en accord avec ces données, confirmant ainsi les conclusions de la littérature.

Nos résultats ont montré que 91,4 % des patients ont atteint une charge virale indétectable, et que les effets secondaires observés, bien que présents chez une minorité de patients (céphalées, vertiges, nausées), n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Ces résultats sont en adéquation avec les données existantes sur le DTG chez l'enfant, qui démontrent un profil de sécurité favorable et une réponse virologique rapide et soutenue.

Cependant, l'étude a rencontré certaines limitations importantes. L'absence de bilans biologiques exhaustifs et de tests génétiques pour identifier les mutations de résistance a restreint notre analyse des échecs virologiques. De plus, le faible nombre de patients naïfs du TARV et l'absence de formes galéniques pédiatriques ont limité le recrutement des jeunes enfants, en particulier ceux pesant moins de 25 kg.

Toutefois, des études supplémentaires, avec des échantillons plus larges, seraient nécessaires pour confirmer ces résultats à plus long terme. Enfin, il est primordial de développer des formulations pédiatriques adaptées afin d'étendre les bénéfices de ce traitement à un plus grand nombre d'enfants, notamment ceux présentant un faible poids.

---

# *RESUMES*

---

## Résumé

Le Dolutégravir est un inhibiteur de l'intégrase de deuxième génération avec l'avantage d'une prise quotidienne unique. Il présente un bon profil de sécurité à court terme, une faible variabilité pharmacocinétique, peu d'interactions médicamenteuses, une réponse virologique rapide et robuste, une barrière génétique élevée à la résistance et une forte puissance à faible dose en milligrammes.

Notre étude vise à évaluer l'efficacité et la tolérance du Dolutégravir chez les enfants vivant avec le VIH, suivis au service de pédiatrie A du CHU Mohamed VI de Marrakech. L'étude inclut 39 patients, dont 2 enfants étaient naïfs du TARV et 37 ont reçu le DTG en tant que traitement de deuxième ligne.

Les résultats montrent que 91,4 % des patients ont atteint une charge virale indétectable, ce qui est en accord avec d'autres études similaires.

Concernant la sécurité, Nous avons obtenu les résultats de 25 patients, dont des effets neuropsychiatriques, gastro-intestinaux, respiratoires et hépato-biliaires. Parmi ces effets, les céphalées, les vertiges, et les nausées étaient les plus fréquents, mais aucun effet secondaire n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Cependant, nous avons rencontré plusieurs difficultés, telles que l'absence de certains bilans biologiques, l'absence de tests pour détecter les mutations génétiques de résistance, le faible nombre de patients naïfs du traitement antirétroviral (TARV), et l'absence de formes galéniques pédiatriques, ce qui n'a pas permis de recruter les jeunes enfants, en particulier ceux pesant moins de 25 kg.

L'étude conclut que le Dolutégravir est efficace et bien toléré chez les enfants vivant avec le VIH, bien que des effets secondaires mineurs soient rapportés. Ces résultats soutiennent l'utilisation du DTG comme traitement de première ou de deuxième ligne chez cette population, tout en soulignant l'importance d'un suivi continu pour optimiser les résultats cliniques.

## Abstrat

**Dolutegravir** is a second-generation integrase inhibitor with the advantage of a once-daily dosing schedule. It has a favorable short-term safety profile, low pharmacokinetic variability, few drug interactions, rapid and robust virological response, a high genetic barrier to resistance, and high potency at low milligram doses.

Our study aims to evaluate the **efficacy and tolerability of Dolutegravir in children living with HIV**, followed in the Pediatric Unit A of the **Mohamed VI University Hospital in Marrakech**. The study includes **39 patients**, of whom **2 were antiretroviral therapy (ART)-naive** and **37 received DTG as a second-line treatment**.

The results show that **91.4% of the patients achieved an undetectable viral load**, consistent with other similar studies.

Regarding **safety**, data from **25 patients** were obtained, revealing neuropsychiatric, gastrointestinal, respiratory, and hepatobiliary side effects. Among these, the most frequent were **headaches, dizziness, and nausea**, but no side effects led to treatment discontinuation.

However, several challenges were encountered, such as:

- The **absence of certain biological tests**,
- The **lack of testing for genetic resistance mutations**,
- A **limited number of ART-naive patients**, and
- The **unavailability of pediatric formulations**, which prevented the recruitment of young children, particularly those weighing less than 25 kg.

The study concludes that **Dolutegravir is effective and well-tolerated** in children living with HIV, despite some minor side effects. These findings support the use of **DTG as a first- or second-line treatment** in this population, while emphasizing the importance of continuous monitoring to optimize clinical outcomes.

## ملخص

الدولوتغرافير هو مثبّط للإنزيم المدمج من الجيل الثاني، يتميز بجرعة يومية واحدة. يتمتع بملف أمان جيد على المدى القصير، وتفاوت منخفض في الحركة الدوائية، وقلة التداخلات الدوائية، واستجابة فيروسية سريعة وقوية، وحاجز جيني مرتفع ضد مقاومة الأدوية، وفعالية عالية بجرعات منخفضة من حيث المليغرام. تهدف دراستنا إلى تقييم فعالية وتحمل دواء الدولوتغرافير لدى الأطفال المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية، الذين يتابعون علاجهم في وحدة الأطفال "أ" بالمستشفى الجامعي محمد السادس في مراكش. تشمل الدراسة 39 مريضاً، منهم طفلان لم يسبق لهما تلقي العلاج بمضادات الفيروسات (ART) ، في حين تلقى 37 مريضاً الدولوتغرافير كعلاج من الخط الثاني. أظهرت النتائج أن 91.4% من المرضى حققوا حمولة فيروسية غير قابلة للكشف، وهو ما يتماشى مع دراسات مماثلة.

فيما يتعلق بالأمان، تم الحصول على بيانات من 25 مريضاً، حيث تم تسجيل آثار جانبية تشمل اضطرابات نفسية عصبية، واضطرابات في الجهاز الهضمي، والجهاز التنفسي، والجهاز الكبدى الصفراوي. كانت أكثر الأعراض شيوعاً الصداع والدوخة والغثيان، ولكن لم تؤد أي من الآثار الجانبية إلى التوقف عن العلاج. ومع ذلك، واجهنا بعض التحديات، مثل:

- غياب بعض التحاليل البيولوجية،
- عدم توفر اختبارات للكشف عن طفرات المقاومة الجينية،
- قلة عدد المرضى الذين لم يسبق لهم تلقي العلاج المضاد للفيروسات القهقرية،
- غياب الأشكال الصيدلانية المخصصة للأطفال، مما حال دون إدراج الأطفال الصغار، خاصة الذين يقل وزنهم عن 25 كغ.

خلصت الدراسة إلى أن الدولوتغرافير فعال وجيد التحمل لدى الأطفال المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية، رغم تسجيل بعض الآثار الجانبية الطفيفة. تدعم هذه النتائج استخدام الدولوتغرافير كعلاج من الخط الأول أو الثاني لدى هذه الفئة من المرضى، مع التأكيد على أهمية المتابعة المستمرة لتحسين النتائج السريرية

---

# *ANNEXES*

---

## Fiche d'exploitation:

Identifiant de l'enfant (IP) :

Date de l'admission :

❖ Identité :

- Nom et prénom :
- Consentement des parents :
- Age au moment du diagnostic :
- Origine : Rural  Urbain
- Consanguinité : Oui  Non
- Fratricité :
- Couverture sociale :

❖ Motif de l'hospitalisation :

❖ Antécédents :

- Personnels :
  - Médicaux :
    - Statut vaccinal selon l'âge : Complet  Incomplet   
Non vacciné
    - transfusions de transfusions : oui  non  si oui l'année :
    - ATCDs d'infection néonatale néonatale : oui  non
    - ATCDs d'infection sévère bactérienne ou virale : oui  non
- Si oui : - Nombre des épisodes :
- Le(s) germe(s) incriminé(s) :
- Durée d'évolution :
- Notion de :
  - Fièvre récurrente : oui  non
  - Diarrhée chronique : oui  non
  - Troubles neurologiques : oui  non
- Si autres lesquels :



• **Familiaux :**

- parents connus VIH : oui  non
- décès inexpliqués dans la fratrie : oui  non
- antécédents de transfusions chez les parents : oui  non  si oui l'année
- si autre lesquels :

❖ **Circonstances de découverte :**

- **Examen clinique :**

• Examen général :

Age : Poids : Kg ( DS) Taille : cm ( DS) Périmètre crânien : cm (DS)

Fièvre :

Constantes vitales :

TA= FC= FR= SpO<sub>2</sub>=

- lymphoadénopathies : oui  non
- hépatosplénomégalie : oui  non
- infections récurrentes ou chroniques des voies respiratoires : oui  non  Si oui,   
type :
- zona : oui  non
- érythème gingival linéaire : oui  non
- ulcérations buccales récurrentes : oui  non
- éruption papulaire prurigineuse : oui  non
- infection fongique de l'ongle : oui  non
- infection verruqueuse extensive d'origine virale : oui  non
- molluscum contagiosum : oui  non
- parotidomégalie persistante indolore : oui  non
- malnutrition inexpliquée ne répondant pas au ttt : oui  non
- Diarrhée persistante : oui  non
- fièvre persistante inexpliquée : oui  non
- candidose buccale persistante : oui  non
- leucoplasie chevelu de la cavité buccale : oui  non
- gingivite ou parodontite ulcéronécrosante : oui  non
- sévère retard de croissance non expliqué : oui  non
- infection chronique à herpes virus : oui  non
- sarcome de kaposi : oui  non

❖ **Bilan paraclinique :**

➤ **Bilan biologique :**

• **Diagnostic biologique**

Test rapide :

Anticorps anti-HIV1 :

Elisa :

Western blot :

PCR (moins de 18 mois) :

• **Profil biologique initial :**

Taux initial des lymphocytes :

Pourcentage de CD4 :

Nombre de CD4 :

Charge virale initial :

• **Bilan biologique standard :**

- NFS :

<b>HB :</b>	<b>VGM :</b>	<b>TCMH :</b>	<b>CCMH :</b>
<b>GB :</b>	<b>PNN :</b>	<b>PNE :</b>	<b>PNB :</b>
Lym :		Plq :	

- Marqueurs d'inflammation :

<b>CRP :</b>	<b>VS :</b>
--------------	-------------

- Bilan hépatique :

<b>ALAT :</b>	<b>ASAT :</b>
<b>Bilirubine totale :</b>	
Bilirubine conjuguée :	Bilirubine non conjuguée :

**- Bilan rénal :**

<b>Créatininémie :</b>	<b>Urée :</b>
------------------------	---------------

**- Bilan lipidique :**

<b>CT :</b>	<b>HDL :</b>	<b>LDL :</b>	<b>TG :</b>
-------------	--------------	--------------	-------------

**GAJ :**

**- Bilan urinaire :**

<b>Albuminurie :</b>	<b>Créatininurie :</b>
Ratio albumine/créatinine urinaire :	

**Créatine kinase :**

**Bicarbonates :**

**• Bilan infectieux :**

<b>IDR à la tuberculine</b>	
<b>Recherche de BK</b>	Site du prélèvement :
	Résultat :
<b>GeneXpert</b>	

**• Sérologies :**

<b>EBV</b>	
<b>CMV</b>	
<b>Mycoplasma Pneumoniae</b>	
<b>Chlamydia Pneumoniae/Trachomatis</b>	
<b>Aspergillaire</b>	
<b>HVC :</b>	
<b>HVB :</b>	
<b>Autres :</b>	
-	
-	

➤ **Exploration thoracique (rx ou TDM) :**

• **Signes en faveur de :**

- Tuberculose
- Pneumonie
- Pneumonie interstitielle lymph
- Aspergillose
- DDB
- Bronchectasie
- Pneumonie a pnemocystis jirovecii

➤ **Autres explorations :**

- Exploration :
- Résultat :

➤ **Stade (selon la classification de l'OMS) :**

- Stade 1
- Stade 2
- Stade 3 :
- Stade 3 sévère :
- Stade 4(sida) :

❖ **Prise en charge thérapeutique :**

I. **DOLUTEGRAVIR+ 2 INTI comme traitement de première ligne :**

- Posologie :
- Age de début du ttt :
- Traitement associés :

-Ttt Interagie avec le CYP3A4 ou UGT1A3 :

- Efavirenz :
- Rifampicine :
- Prednisone :
- Autres :
- Magnésium :
- Calcium :
- Fer :
- Multivitamines :
- IPP :
- Aluminium hydroxyde :

- Durée du traitement :

## II. DOLUTEGRAVIR+ 2INTI comme traitements de deuxième ligne :

- Echec thérapeutique du ttt de 1<sup>er</sup> ligne :

Si oui étiologie :

Test de recherche des mutations génétiques

Si oui, Mutation génétique responsable de la résistance :

- Posologie :
- Age de début du ttt :
- Traitement associés :

-Ttt Interagit avec le CYP3A4 ou UGT1A3 :

Efavirenz :

Rifampicine :

Prednisone :

-Autres :

Magnésium :

Calcium :

Fer :

Multivitamines :

IPP :

Aluminium hydroxyde :

### ❖ Evolution de la maladie sous ttt / suivi :

#### A. Evolution de la maladie :

##### ➤ Efficacité :

Nombres de CD 4 :

Pourcentage de CD4 :

Nombres de CD8 :

Charge viral :

##### ➤ Sécurité :

Clinique :

Prise de poids : après ttt (DS):

Taille : après ttt(DS) :

Insomnie :

Gastroentérite :

Rhinopharyngite :

Hypersensibilité :

- Cauchemars :
- Dépression :
- Risque suicidaire :
- Vertiges :
- Céphalées :
- Nausées :
- Diarrhée :
- Douleurs abdominales :
- Malaise abdominales :
- Gaz intestinaux :
- Vomissement :
- Rash cutané :
- Toux :
- Anorexie :
- Ictère :
- Syndrome de reconstituions immunitaire :
- Accident vasculaire cérébral :

Biologique :

**NFS :**

<b>HB :</b>	<b>VGM :</b>	<b>TCMH :</b>	<b>CCMH :</b>
<b>GB :</b>	<b>PNN :</b>	<b>PNE :</b>	<b>PNB :</b>
Lym :		Plq :	

**- Marqueurs d'inflammation :**

<b>CRP :</b>	<b>VS :</b>
--------------	-------------

**- Bilan hépatique :**

<b>ALAT :</b>	<b>ASAT :</b>
<b>Bilirubine totale :</b>	
Bilirubine conjuguée :	Bilirubine non conjuguée :

**- Bilan rénal :**

<b>Créatininémie :</b>	<b>Urée :</b>
------------------------	---------------

**- Bilan lipidique :**

<b>CT :</b>	<b>HDL :</b>	<b>LDL :</b>	<b>TG :</b>
-------------	--------------	--------------	-------------

<b>GAJ :</b>
--------------

**- Bilan urinaire :**

<b>Albuminurie :</b>	<b>Créatininurie :</b>
Ratio albumine/créatinine urinaire :	

<b>Créatine kinase :</b>	<b>Bicarbonates :</b>
--------------------------	-----------------------

➤ **Autres évènements indésirables :**

➤ **Stade de la maladie sous traitement (OMS) :**

- Stade 1
- Stade 2
- Stade 3 :
- Stade 3 sévère :
- Stade 4(sida) :

➤ **Décès :**

- Cause du décès :

➤ **Complications (autres):**

- Liée à la maladie : type de complication :
- Liée au traitement
  - Type de complication :

**B. Suivi à long terme :**

➤ **Clinique :**

- Eléments suivis :
- Rythme du suivi :

➤ **Biologique :**

- Eléments suivis
- Rythme du suivi :

- **Radiologique :**
  - Radiographie thoracique :
    - Rythme du suivi :
  - Autres :
    - examen :
    - résultats :
  
- **Exploration immunitaire :**
  - Taux de CD4 :
  - Charge virale :



---

# *BIBLIOGRAPHIE*

---

1. Principaux repères sur le VIH/sida Available online: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed on 15 October 2024).
2. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida Available online: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet> (accessed on 15 October 2024).
3. Start-Free-Stay-Free-Aids-Free-2020-Progress-Report\_en.Pdf.
4. Moore, C.L.; Turkova, A.; Mujuru, H.; Kekitiinwa, A.; Lugemwa, A.; Kityo, C.M.; Barlow-Mosha, L.N.; Cressey, T.R.; Violari, A.; Variava, E.; et al.  
ODYSSEY Clinical Trial Design: A Randomised Global Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Children, with Nested Pharmacokinetic Sub-Studies to Evaluate Pragmatic WHO-Weight-Band Based Dolutegravir Dosing. *BMC Infect. Dis.* 2021, 21, 5, doi:10.1186/s12879-020-05672-6.
5. VIH-sida : un colloque, 40 ans de progrès Available online: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/vih-sida-colloque-40-ans-progres> (accessed on 13 October 2024).
6. Discovery of Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV Available online: <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/highly-active-antiretroviral-therapy-hiv.html> (accessed on 13 October 2024).
7. Antiretroviral Drug Discovery and Development | NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Available online: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/antiretroviral-drug-development> (accessed on 21 October 2024).
8. 50-6-942.Pdf.
9. Dieudonne, A.; McIntyre, J.A.; Fregonese, F.; Giaquinto, C.; Oleske, J.M.  
HAART in HIV-Infected Children: One Decade Later. In *A Decade of HAART: The Development and Global Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy*, Zuniga, J.M., Whiteside, A., Ghaziani, A., Bartlett, J.G., Eds.; Oxford University Press, 2008; p. 0 ISBN 978-0-19-922585-9.
10. HIV: Progress and Future Challenges in Treatment, Prevention and Cure.
11. Accueil Available online: <https://www.sante.gov.ma/Pages/Communiqués.aspx?IDCom=169> (accessed on 15 October 2024).

12. CT-13530\_TIVICAY\_PIC\_Avis2\_CT13530.Pdf.
13. Ribera, E.; Podzamczar, D.  
[Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2015, 33 Suppl 1, 2-8, doi:10.1016/S0213-005X(15)30002-1.
14. Cottrell, M.L.; Hadzic, T.; Kashuba, A.D.M.  
Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. *Clin. Pharmacokinet.* 2013, 52, 981-994, doi:10.1007/s40262-013-0093-2.
15. Adams, J.L.; Greener, B.N.; Kashuba, A.D.M.  
Pharmacology of HIV Integrase Inhibitors. *Curr. Opin. HIV AIDS* 2012, 7, 390-400, doi:10.1097/COH.0b013e328356e91c.
16. Castagna, A.; Maggiolo, F.; Penco, G.; Wright, D.; Mills, A.; Grossberg, R.; Molina, J.-M.; Chas, J.; Durant, J.; Moreno, S.; et al.  
Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J. Infect. Dis.* 2014, 210, 354-362, doi:10.1093/infdis/jiu051.
17. Kityo C, White E, Turkova A, Mujuru A.H, Nankya I, Wynne B, Ali S, Kekitiinwa A, Lugemwa A, Kaudha E, Liberty A, Cassim H, Archary M, Cotton M, Barlow-Mosha L, Cressey R.T, Ngampiyasakul C, Srirompotong U, Behuhuma O, Saidi Y, Bamford A, Kobbe R, Rojo P, Giaquinto C, Gibb M.D,  
Ford D on behalf of the ODYSSEY trial team Virological Failures and Genotypic Resistance in Children and Adolescents Randomised to Dolutegravir-Based ART vs. Standard-of-Care \_in the ODYSSEY Trial 2021.
18. HIV Drug Resistance - Brief Report 2024 Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319> (accessed on 19 September 2024).
19. Scarsi, K.K.; Havens, J.P.; Podany, A.T.; Avedissian, S.N.; Fletcher, C.V.  
HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs* 2020, 80, 1649-1676, doi:10.1007/s40265-020-01379-9.
20. Appendix B: Dolutegravir (Tivicay, Tivicay PD) - Safety and Toxicity in Pregnancy | NIH Available online: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/safety-toxicity-arv-agents-integrase-inhibitors-dolutegravir-tivicay> (accessed on 6 October 2024).

21. **Waite, C.; Orrell, C.; Walimbwa, S.; Singh, Y.; Kintu, K.; Simmons, B.; Kaboggoza, J.; Sihlangu, M.; Coombs, J.-A.; Malaba, T.; et al.**  
Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant Mothers with HIV Infection and Their Neonates: A Randomised Trial (DOLPHIN-1 Study). *PLOS Med.* **2019**, *16*, e1002895, doi:10.1371/journal.pmed.1002895.
22. **L'OMS Publie Son Rapport 2021 Sur La Résistance Du VIH Aux Médicaments Available online:** <https://www.who.int/fr/news/item/24-11-2021-who-releases-hiv-drug-resistance-report-2021> (accessed on 18 September 2024).
23. **9789240022232-Eng.Pdf.**
24. **9789240077188-Fre.Pdf.**
25. **Turkova, A.; White, E.; Mujuru, H.A.; Kekitiinwa, A.R.; Kityo, C.M.; Violari, A.; Lugemwa, A.; Cressey, T.R.; Musoke, P.; Variava, E.; et al.**  
Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 2531-2543, doi:10.1056/NEJMoa2108793.
26. **Ruel, T.D.; Acosta, E.P.; Liu, J.P.; Gray, K.P.; George, K.; Montañez, N.A.; Popson, S.; Buchanan, A.M.; Bartlett, M.; Dayton, D.; et al.**  
Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Antiviral Activity of Dolutegravir Dispersible Tablets in Infants and Children with HIV-1: Results of the IMPAACT P1093 Study, a Phase I/II Open-Label Trial. *Lancet HIV* **2022**, *9*, e332-e340, doi:10.1016/S2352-3018(22)00044-3.
27. **Soumah, A.; Avettand-Fenoel, V.; Veber, F.; Moshous, D.; Mahlaoui, N.; Blanche, S.; Frange, P.**  
High Rates of Antiretroviral Coverage and Virological Suppression in HIV-1-Infected Children and Adolescents. *Médecine Mal. Infect.* **2020**, *50*, 269-273, doi:10.1016/j.medmal.2019.10.006.
28. **Frange, P.; Avettand-Fenoel, V.; Veber, F.; Blanche, S.**  
Similar Efficacy and Safety of Dolutegravir between Age Groups of HIV -1-infected Paediatric and Young Adult Patients Aged 5 Years and Older. *HIV Med.* **2019**, *20*, 561-566, doi:10.1111/hiv.12752.
29. **Guide National de Prise En Charge VF M.Pdf.**
30. **CT-13530\_TIVICAY\_PIC\_Avis2\_CT13530.Pdf.**

31. **van Lunzen, J.; Maggiolo, F.; Arribas, J.R.; Rakhmanova, A.; Yeni, P.; Young, B.; Rockstroh, J.K.; Almond, S.; Song, I.; Brothers, C.; et al.**  
Once Daily Dolutegravir (S/GSK1349572) in Combination Therapy in Antiretroviral–Naive Adults with HIV: Planned Interim 48 Week Results from SPRING–1, a Dose–Ranging, Randomised, Phase 2b Trial. *Lancet Infect. Dis.* **2012**, *12*, 111–118, doi:10.1016/S1473–3099(11)70290–0.
32. **Turkova, A.; White, E.; Kekitiinwa, A.R.; Mumbiro, V.; Kaudha, E.; Liberty, A.; Ahimbisibwe, G.M.; Moloantoa, T.; Srirompotong, U.; Mosia, N.R.; et al.**  
Neuropsychiatric Manifestations and Sleep Disturbances with Dolutegravir–Based Antiretroviral Therapy versus Standard of Care in Children and Adolescents: A Secondary Analysis of the ODYSSEY Trial. *Lancet Child Adolesc. Health* **2023**, *7*, 718–727, doi:10.1016/S2352–4642(23)00164–5.
33. **Brooks, K.M.; Kiser, J.J.; Ziembra, L.; Ward, S.; Rani, Y.; Cressey, T.R.; Masheto, G.R.; Cassim, H.; Deville, J.G.; Ponatshego, P.L.; et al.**  
Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Dispersible and Immediate Release Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Tablets in Children with HIV (IMPAACT 2019): Week 24 Results of an Open–Label, Multicenter, Phase 1/2 Dose Confirmation Study. *Lancet HIV* **2023**, *10*, e506–e517, doi:10.1016/S2352–3018(23)00107–8.
34. **Viani, R.M.; Alvero, C.; Fenton, T.; Acosta, E.P.; Hazra, R.; Townley, E.; Steimers, D.; Min, S.; Wiznia, A.**  
Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment–Experienced HIV–1 Infected Adolescents: 48–Week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2015**, *34*, 1207–1213, doi:10.1097/INF.0000000000000848.
35. **Capetti, A.; Di Giambenedetto, S.; Latini, A.; Sterrantino, G.; De Benedetto, I.; Cossu, M.; Gori, A.**  
Morning Dosing for Dolutegravir-related Insomnia and Sleep Disorders. *HIV Med.* **2018**, *19*, doi:10.1111/hiv.12540.
36. **Viani, R.M.; Alvero, C.; Fenton, T.; Acosta, E.P.; Hazra, R.; Townley, E.; Steimers, D.; Min, S.; Wiznia, A.**  
Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment–Experienced HIV–1 Infected Adolescents: 48–Week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2015**, *34*, 1207–1213, doi:10.1097/INF.0000000000000848.

37. **Hurbans, N.; Naidoo, P.**  
Efficacy, Safety, and Tolerability of Dolutegravir-Based ART Regimen in Durban, South Africa: A Cohort Study. *BMC Infect. Dis.* **2024**, *24*, 343, doi:10.1186/s12879-024-09202-6.
38. **Abo, Y.-N.; Refsum, E.; Mackie, N.; Lyall, H.; Tudor-Williams, G.; Foster, C.**  
Paediatric Integrase Inhibitor Use in a Real-Life Setting: A Single-Centre Cohort Experience 2009-2018. *Clin. Drug Investig.* **2019**, *39*, 585-590, doi:10.1007/s40261-019-00783-8.
39. **Zash, R.; Holmes, L.; Diseko, M.; Jacobson, D.L.; Brummel, S.; Mayondi, G.; Isaacson, A.; Davey, S.; Mabuta, J.; Mmalane, M.; et al.**  
Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 827-840, doi:10.1056/NEJMoa1905230.
40. **CABRERA, R.M.; SOUDER, J.P.; STEELE, J.W.; YEO, L.; TUKEMAN, G.; GORELICK, D.A.; FINNELL, R.H.**  
The Antagonism of Folate Receptor by Dolutegravir: Developmental Toxicity Reduction by Supplemental Folic Acid. *AIDS Lond. Engl.* **2019**, *33*, 1967-1976, doi:10.1097/QAD.0000000000002289.
41. **Bailey, L.B.; Hausman, D.B.**  
Folate Status in Women of Reproductive Age as Basis of Neural Tube Defect Risk Assessment. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2018**, *1414*, 82-95, doi:10.1111/nyas.13511.
42. **Barlow-Mosha, L.N.; Ahimbisibwe, G.M.; Chappell, E.; Amuge, P.M.; Nanduudu, A.; Kaudha, E.; Amukele, T.; Balamusani, D.; Kafufu, B.; Nimwesiga, A.; et al.**  
Effect of Dolutegravir on Folate, Vitamin B12 and Mean Corpuscular Volume Levels among Children and Adolescents with HIV: A Sub-Study of the ODYSSEY Randomized Controlled Trial. *J. Int. AIDS Soc.* **2023**, *26*, e26174, doi:10.1002/jia2.26174.
43. **Lemoine, S.; Bobo, M.; Hocqueloux, L.; Legac, E.; Prazuck, T.**  
Dolutegravir-Induced Severe Sideroblastic Anemia. *AIDS* **2024**, *38*, 1095, doi:10.1097/QAD.0000000000003855.
44. **Dolutegravir.**  
In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD), 2012.

45. Wang, B.; Abbott, L.; Childs, K.; Taylor, C.; Agarwal, K.; Cormack, I.; Miquel, R.; Suddle, A. Dolutegravir-Induced Liver Injury Leading to Sub-Acute Liver Failure Requiring Transplantation: A Case Report and Review of Literature. *Int. J. STD AIDS* 2018, 29, 414-417, doi:10.1177/0956462417734099.
46. Lee, W.; Hynan, L.; Rossaro, L.; Fontana, R.; Stravitz, R.; Larson, A.; Davern, T.; Murray, N.; McCashland, T.; Reisch, J.; et al. INTRAVENOUS N-ACETYLCYSTEINE IMPROVES TRANSPLANT-FREE SURVIVAL IN EARLY STAGE NON-ACETAMINOPHEN ACUTE LIVER FAILURE. *Gastroenterology* 2009, 137, 856-864.e1, doi:10.1053/j.gastro.2009.06.006.
47. Hawkins, T. Appearance-Related Side Effects of HIV-1 Treatment. *AIDS Patient Care STDs* 2006, 20, 6-18, doi:10.1089/apc.2006.20.6.
48. Jarang, T.; Katakam, B.K.; Bollepaka, K.K.; Gindham, H. Clinicoepidemiological Study of Adverse Cutaneous Drug Reactions among Immunocompromised Children at a Tertiary Care Hospital. *Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS* 2023, 44, 24, doi:10.4103/ijstd.ijstd\_33\_22.
49. Curtis, L.; Nichols, G.; Stainsby, C.; Lim, J.; Aylott, A.; Wynne, B.; Clark, A.; Bloch, M.; Maechler, G.; Martin-Carpenter, L.; et al. Dolutegravir: Clinical and Laboratory Safety in Integrase Inhibitor-Naive Patients. *HIV Clin. Trials* 2014, 15, 199-208, doi:10.1310/hct1505-199.
50. Chen, G.-J.; Sun, H.-Y.; Cheng, A.; Chuang, Y.-C.; Huang, Y.-S.; Lin, K.-Y.; Huang, Y.-C.; Liu, W.-C.; Wu, P.-Y.; Hung, C.-C.; et al. Risk of Elevation of Serum Creatine Kinase among HIV-Positive Individuals Receiving Dolutegravir-Based Combination Antiretroviral Therapy. *Medicine (Baltimore)* 2019, 98, e16235, doi:10.1097/MD.0000000000016235.
51. Scarsi, K.K.; Havens, J.P.; Podany, A.T.; Avedissian, S.N.; Fletcher, C.V. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs* 2020, 80, 1649-1676, doi:10.1007/s40265-020-01379-9.
52. Publications. Odyssey.

53. **MARTYN–DICKENS, C.; OJEWALE, O.; SLY–MOORE, E.; DOMPREH, A.; ENIMIL, A.; AMISSAH, A.K.; BOSOMTWE, D.; APPIAH, A.F.; SARFO, A.D.; OPOKU, T.; et al.**  
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Adult Dolutegravir Tablets in Treatment–Experienced Children with HIV Weighing at Least 20 Kg. *AIDS Lond. Engl.* **2023**, *37*, 1409–1417, doi:10.1097/QAD.0000000000003576.
54. **Turkova, A.; White, E.; Mujuru, H.A.; Kekitiinwa, A.R.; Kityo, C.M.; Violari, A.; Lugemwa, A.; Cressey, T.R.; Musoke, P.; Variava, E.; et al.**  
Dolutegravir as First– or Second–Line Treatment for HIV–1 Infection in Children. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 2531–2543, doi:10.1056/NEJMoa2108793.
55. **Bahamdain, F.**  
Effect of Dolutegravir on Plasma Glucose Among Human Immunodeficiency Virus Patients in a Community Health Center Setting. *Cureus* **2022**, *14*, doi:10.7759/cureus.30556.
56. **Akello, F.; Nalwanga, D.; Musiime, V.; Kiguli, S.**  
Dolutegravir–Related Hyperglycemia among Children and Adolescents <18 Years in Northern and Eastern Uganda: A Cross–Sectional Study 2023, 2023.12.05.23299497.
57. **Dolutegravir / Rilpivirine Side Effects: Common, Severe, Long Term Available online:** <https://www.drugs.com/sfx/dolutegravir–rilpivirine–side–effects.html> (accessed on 15 October 2024).
58. **Dolutegravir / Lamivudine Side Effects: Common, Severe, Long Term Available online:** <https://www.drugs.com/sfx/dolutegravir–lamivudine–side–effects.html> (accessed on 15 October 2024).
59. **Updated Recommendations on HIV Prevention, Infant Diagnosis, Antiretroviral Initiation and Monitoring Available online:** <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022232> (accessed on 20 October 2024).
60. **Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach Available online:** <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593> (accessed on 30 September 2024).
61. **Update of Recommendations on First– and Second–Line Antiretroviral Regimens Available online:** <https://www.who.int/publications/i/item/WHO–CDS–HIV–19.15> (accessed on 25 July 2024).



62. **Harrigan, R.**  
Measuring Viral Load in the Clinical Setting. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirology Off. Publ. Int. Retrovirology Assoc.* 1995, 10 Suppl 1, S34–40.
63. **ARROW Trial team Routine versus Clinically Driven Laboratory Monitoring and First-Line Antiretroviral Therapy Strategies in African Children with HIV (ARROW): A 5-Year Open-Label Randomised Factorial Trial.** *Lancet Lond. Engl.* 2013, 381, 1391–1403, doi:10.1016/S0140-6736(12)62198-9.
64. **CLINICAL GUIDELINES: DIAGNOSTICS AND TREATMENT MONITORING.** In Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring [Internet]; World Health Organization, 2021.
65. **Hamers, R.L.; Sigaloff, K.C.E.; Wensing, A.M.; Wallis, C.L.; Kityo, C.; Siwale, M.; Mandaliya, K.; Ive, P.; Botes, M.E.; Wellington, M.; et al.**  
Patterns of HIV-1 Drug Resistance after First-Line Antiretroviral Therapy (ART) Failure in 6 Sub-Saharan African Countries: Implications for Second-Line ART Strategies. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2012, 54, 1660–1669, doi:10.1093/cid/cis254.
66. **HIV Drug Resistance Report 2019 Available online:** <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.21> (accessed on 20 October 2024).
67. **Gregson, J.; Tang, M.; Ndembi, N.; Hamers, R.L.; Rhee, S.-Y.; Marconi, V.C.; Diero, L.; Brooks, K.A.; Theys, K.; Wit, T.R. de; et al.**  
Global Epidemiology of Drug Resistance after Failure of WHO Recommended First-Line Regimens for Adult HIV-1 Infection: A Multicentre Retrospective Cohort Study. *Lancet Infect. Dis.* 2016, 16, 565–575, doi:10.1016/S1473-3099(15)00536-8.
68. **Broyles, L.N.; Luo, R.; Boeras, D.; Vojnov, L.**  
The Risk of Sexual Transmission of HIV in Individuals with Low-Level HIV Viraemia: A Systematic Review. *Lancet Lond. Engl.* 2023, 402, 464–471, doi:10.1016/S0140-6736(23)00877-2.
69. **HIV and AIDS Available online:** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed on 20 October 2024).

70. Une immunothérapie permet à des cellules du système immunitaire inné de contribuer au contrôle du VIH après un arrêt du traitement antiviral Available online: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/immunotherapie-permet-cellules-du-systeme-immunitaire-inne-contribuer-au-contrôle-du-vih-apres-arret?language=fr> (accessed on 13 October 2024).
71. Antiretroviral Drug Discovery and Development | NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Available online: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/antiretroviral-drug-development> (accessed on 13 October 2024).



# قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَبَ اللَّهِ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ  
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي إِنْقَادِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ  
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،  
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخِّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ  
مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ  
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

# الانتقال إلى الدولوغرافير لدى الأطفال المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية: الفعالية والسلامة

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/11/01

من طرف

السيد أسامة بدر الدين

المزداد في 17 يناير 1999 بالعطاوية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات الأساسية:

سلامة - الدوليتغرافير - علاج - آثار جانبية - فيروس فقدان المناعة المكتسبة.

## اللجنة

الرئيس

م. بوسكراوي

السيد

أستاذ في طب الأطفال

المشرف

ن. راضي

السيد

أستاذ في طب الأطفال

ن. الطاسي

السيدة

أستاذة في الأمراض التعفنفة

ه. نصيح

السيدة

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

الحكام